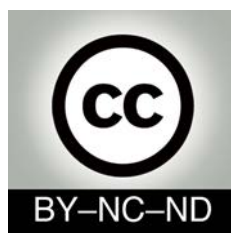




<http://portaildoc.univ-lyon1.fr>

Creative commons : Paternité - Pas d'Utilisation Commerciale -  
Pas de Modification 2.0 France (CC BY-NC-ND 2.0)



<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/2.0/fr>

*UNIVERSITE CLAUDE BERNARD – LYON I*

**INSTITUT DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES**

**FACULTE DE PHARMACIE DE LYON**

8, avenue Rockefeller – 69373 LYON Cedex 08

Année : 2018

n°10-2018

**MEMOIRE**

**DU DIPLOME D'ETUDES SPECIALISEES DE PHARMACIE INDUSTRIELLE ET BIOMEDICALE**

SOUTENU DEVANT LE JURY INTERREGIONAL LE LUNDI 24 SEPTEMBRE 2018

PAR M. Thomas LE RESTE

NE LE 2 MARS 1987 A NANTES

**TITRE DU MEMOIRE**

**IMPRESSION 3D DANS LE DOMAINE DE LA SANTE**

**JURY**

**PRESIDENT :**

M. le Professeur Fabrice PIROT, Professeur des Universités-Praticien hospitalier, Service Pharmaceutique Préparation et contrôles des médicaments - Groupement Hospitalier Edouard Herriot

**MEMBRES :**

M. le Professeur Gilles AULAGNER, Professeur des Universités-Praticien hospitalier, Service Pharmaceutique - Groupement Hospitalier Est

M. le Professeur Gaël GRIMANDI, Professeur des Universités-Praticien hospitalier, Pharmacie centrale – Arsenal - CHU de Nantes

Mme le Docteur Céline AUXENFANS, Praticien hospitalier, Banque de tissus et cellules - Groupement Hospitalier Edouard Herriot

Mme le Docteur Pascale PASCAL, Praticien hospitalier, Banque de tissus et cellules - Groupement Hospitalier Edouard Herriot

## UNIVERSITE CLAUDE BERNARD LYON 1

- Président de l'Université M. Frédéric FLEURY
- Présidence du Conseil Académique M. Hamda BEN HADID
- Vice-Président du Conseil d'Administration M. Didier REVEL
- Vice-président de la Commission Recherche M. Fabrice VALLEE
- Vice-président de la Formation et de la Vie Universitaire M. Philippe CHEVALIER

### Composantes de l'Université Claude Bernard Lyon 1

#### SANTE

- UFR de Médecine Lyon Est Directeur : M. Jérôme ETIENNE
- UFR de Médecine Lyon Sud Charles Mérieux Directeur : Mme Carole BURILLON
- Institut des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques Vinciguerra Directrice : Mme Christine VINCIGUERRA
- UFR d'Odontologie Directeur : M. Denis BOURGEOIS
- Institut des Techniques de Réadaptation Directeur : M. Yves MATILLON
- Département de formation et centre de recherche en Biologie Humaine Directeur : Anne-Marie SCHOTT

#### SCIENCES ET TECHNOLOGIES

Faculté des Sciences et Technologies

Directeur : M. Fabien DE MARCHI

UFR de Sciences et Techniques des Activités Physiques et Sportives (STAPS)  
Yannick VANPOULLE

Directeur : M.

Ecole Polytechnique Universitaire de Lyon (ex ISTIL)

Directeur : M. Pascal FOURNIER

I.U.T. LYON 1

Directeur : M. Christophe VITON

Institut des Sciences Financières et d'Assurance (ISFA)

Directeur : M. Nicolas LEBOISNE

ESPE

Directeur : M. Alain MOUGNIOTTE

## LISTE DES DEPARTEMENTS PEDAGOGIQUES

### DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE DE SCIENCES PHYSICO-CHIMIQUE ET PHARMACIE GALENIQUE

- CHIMIE ANALYTIQUE, GENERALE, PHYSIQUE ET MINERALE
  - Monsieur Raphaël TERREUX (Pr)
  - Madame Julie-Anne CHEMELLE (MCU)
  - Madame Anne DENUZIERE (MCU)
  - Monsieur Lars-Petter JORDHEIM (MCU-HDR)
  - Madame Christelle MACHON (MCU-PH)
- PHARMACIE GALENIQUE –COSMETOLOGIE
  - Madame Marie-Alexandrine BOLZINGER (Pr)
  - Madame Stéphanie BRIANCON (Pr)
  - Madame Françoise FALSON (Pr)
  - Monsieur Hatem FESSI (Pr)
  - Monsieur Fabrice PIROT (PU - PH)
  - Monsieur Eyad AL MOUAZEN (MCU)
  - Madame Sandrine BOURGEOIS (MCU)
  - Madame Ghania HAMDI-DEGOBERT (MCU-HDR)
  - Monsieur Plamen KIRILOV (MCU)
  - Madame Giovanna LOLLO (MCU)
  - Monsieur Damien SALMON (AHU)
- BIOPHYSIQUE
  - Madame Laurence HEINRICH (MCU)
  - Monsieur David KRYZA (MCU – PH - HDR)
  - Madame Sophie LANCELOT (MCU - PH)
  - Monsieur Cyril PAILLER-MATTEI (MCU-HDR)
  - Madame Elise LEVIGOUREUX (AHU)

### DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE PHARMACEUTIQUE DE SANTE PUBLIQUE

- DROIT DE LA SANTE
  - Monsieur François LOCHER (PU – PH)
  - Madame Valérie SIRANYAN (MCU - HDR)
- ECONOMIE DE LA SANTE
  - Madame Nora FERDJAOUI MOUMJID (MCU - HDR)
  - Madame Carole SIANI (MCU – HDR)
  - Monsieur Hans-Martin SPÄTH (MCU)
- INFORMATION ET DOCUMENTATION
  - Monsieur Pascal BADOR (MCU - HDR)
- HYGIENE, NUTRITION, HYDROLOGIE ET ENVIRONNEMENT
  - Madame Joëlle GOUDABLE (PU – PH)
- INGENIERIE APPLIQUEE A LA SANTE ET DISPOSITIFS MEDICAUX
  - Monsieur Gilles AULAGNER (PU – PH)
  - Monsieur Daniel HARTMANN (Pr)
- QUALITOLOGIE – MANAGEMENT DE LA QUALITE

- Madame Alexandra CLAYER-MONTEMBault (MCU)
- Monsieur Vincent GROS (MCU-PAST)
- Madame Audrey JANOLY-DUMENIL (MCU-PH)
- Madame Pascale PREYNAT (MCU PAST)
- MATHEMATIQUES – STATISTIQUES
  - Madame Claire BARDEL-DANJEAN (MCU-PH)
  - Madame Marie-Aimée DRONNE (MCU)
  - Madame Marie-Paule GUSTIN (MCU - HDR)

#### DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE SCIENCES DU MEDICAMENT

- CHIMIE ORGANIQUE Monsieur Pascal NEBOIS (Pr)
  - Madame Nadia WALCHSHOFER (Pr)
  - Monsieur Zouhair BOUAZIZ (MCU - HDR)
  - Madame Christelle MARMINON (MCU)
  - Madame Sylvie RADIX (MCU -HDR)
  - Monsieur Luc ROCHEBLAVE (MCU - HDR)
- CHIMIETHERAPEUTIQUE
  - Monsieur Marc LEBORGNE (Pr)
  - Monsieur Thierry LOMBERGET (Pr)
  - Monsieur Laurent ETTOUATI (MCU - HDR)
  - Madame Marie-Emmanuelle MILLION (MCU)
- BOTANIQUE ET PHARMACOGNOSIE
  - Madame Marie-Geneviève DIJOUX-FRANCA (Pr)
  - Madame Anne-Emmanuelle HAY DE BETTIGNIES (MCU)
  - Madame Isabelle KERZAON (MCU)
  - Monsieur Serge MICHALET (MCU)
- PHARMACIE CLINIQUE, PHARMACOCINETIQUE ET EVALUATION DU MEDICAMENT
  - Madame Roselyne BOULIEU (PU – PH)
  - Madame Catherine RIOUFOL (PU- PH)
  - Madame Magali BOLON-LARGER (MCU - PH)
  - Madame Christelle CHAUDRAY-MOUCHOUX (MCU-PH)
  - Madame Céline PRUNET-SPANO (MCU)
  - Madame Florence RANCHON (MCU-PH)

#### DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE DE PHARMACOLOGIE, PHYSIOLOGIE ET TOXICOLOGIE

- TOXICOLOGIE
  - Monsieur Jérôme GUITTON (PU – PH)
  - Madame Léa PAYEN (PU-PH)
  - Monsieur Bruno FOUILLET (MCU)
  - Monsieur Sylvain GOUTELLE (MCU-PH)
- PHYSIOLOGIE
  - Monsieur Christian BARRES (Pr)
  - Madame Kiao Ling LIU (MCU)
  - Monsieur Ming LO (MCU - HDR)

- PHARMACOLOGIE
  - Monsieur Michel TOD (PU – PH)
  - Monsieur Luc ZIMMER (PU – PH)
  - Monsieur Roger BESANCON (MCU)
  - Monsieur Laurent BOURGUIGNON (MCU-PH)
  - Madame Evelyne CHANUT (MCU)
  - Monsieur Nicola KUCZEWSKI (MCU)
  - Madame Dominique MARCEL CHATELAIN (MCU-HDR)
- COMMUNICATION
  - Monsieur Ronald GUILLOUX (MCU)
- ENSEIGNANTS ASSOCIES TEMPORAIRES
  - Monsieur Olivier CATALA (Pr-PAST)
  - Madame Corinne FEUTRIER (MCU-PAST)
  - Madame Mélanie THUDEROZ (MCU-PAST)

#### DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE DES SCIENCES BIOMEDICALES A

- IMMUNOLOGIE
  - Monsieur Guillaume MONNERET (PU-PH)
  - Madame Cécile BALTER-VEYSSEYRE (MCU - HDR)
  - Madame Morgane GOSSEZ (AHU) Monsieur Sébastien VIEL (AHU)
- HEMATOLOGIE ET CYTOLOGIE
  - Madame Christine VINCIGUERRA (PU - PH)
  - Madame Brigitte DURAND (MCU - PH)
  - Monsieur Yohann JOURDY (AHU)
- MICROBIOLOGIE ET MYCOLOGIE FONDAMENTALE ET APPLIQUEE AUX BIOTECHNOLOGIE INDUSTRIELLES
  - Monsieur Patrick BOIRON (Pr)
  - Monsieur Jean FRENEY (PU – PH)
  - Monsieur Frédéric LAURENT (PU-PH-HDR)
  - Madame Florence MORFIN (PU – PH)
  - Monsieur Didier BLAHA (MCU)
  - Madame Ghislaine DESCOURS (MCU-PH)
  - Madame Anne DOLEANS JORDHEIM (MCU-PH)
  - Madame Emilie FROBERT (MCU - PH)
  - Madame Véronica RODRIGUEZ-NAVA (MCU-HDR)
- PARASITOLOGIE, MYCOLOGIE MEDICALE
  - Monsieur Philippe LAWTON (Pr)
  - Madame Nathalie ALLIOLI (MCU)
  - Madame Samira AZZOUC-MAACHE (MCU - HDR)

#### DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE DES SCIENCES BIOMEDICALES B

- BIOCHIMIE – BIOLOGIE MOLECULAIRE – BIOTECHNOLOGIE
  - Madame Pascale COHEN (Pr)
  - Madame Caroline MOYRET-LALLE (Pr)

- Monsieur Alain PUISIEUX (PU - PH)
- Madame Emilie BLOND (MCU-PH)
- Monsieur Karim CHIKH (MCU - PH)
- Madame Carole FERRARO-PEYRET (MCU - PH-HDR)
- Monsieur Boyan GRIGOROV (MCU)
- Monsieur Hubert LINCET (MCU-HDR)
- Monsieur Olivier MEURETTE (MCU)
- Madame Angélique MULARONI (MCU)
- Madame Stéphanie SENTIS (MCU)
- Monsieur Anthony FOURIER (AHU)
- BIOLOGIE CELLULAIRE
  - Madame Bénédicte COUPAT-GOUTALAND (MCU)
  - Monsieur Michel PELANDAKIS (MCU - HDR)
- INSTITUT DE PHARMACIE INDUSTRIELLE DE LYON
  - Madame Marie-Alexandrine BOLZINGER (Pr)
  - Monsieur Daniel HARTMANN (Pr)
  - Monsieur Philippe LAWTON (Pr)
  - Madame Sandrine BOURGEOIS (MCU)
  - Madame Marie-Emmanuelle MILLION (MCU)
  - Madame Alexandra MONTEMBault (MCU)
  - Madame Angélique MULARONI (MCU)
  - Madame Valérie VOIRON (MCU - PAST)
- Assistants hospitalo-universitaires sur plusieurs départements pédagogiques
  - Monsieur Alexandre JANIN
- Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherche (ATER)
  - Monsieur Karim MILADI (85ème section)
  - Monsieur Antoine ZILLER (87ème section)

Pr : Professeur

PU-PH : Professeur des Universités, Praticien Hospitalier

MCU : Maître de Conférences des Universités

MCU-PH : Maître de Conférences des Universités, Praticien Hospitalier

HDR : Habilitation à Diriger des Recherches

AHU : Assistant Hospitalier Universitaire

PAST : Personnel Associé Temps Partiel

## REMERCIEMENTS

Je remercie le Professeur Fabrice PIROT de me faire l'honneur d'appartenir à ce jury et de le présider.

Je remercie le Professeur Gilles AULAGNER de l'honneur qu'il me fait en acceptant de juger ce travail.

Je remercie le Professeur Gaël GRIMANDI pour l'intérêt qu'il a porté à mon travail.

Je tiens à remercier le Docteur Céline AUXENFANS de m'avoir accueilli au sein du Laboratoire des Substituts cutanés, de m'avoir fait bénéficier de ses connaissances et de ses précieux conseils qu'elle m'a prodigués, lors des entretiens que nous avons eus, au fil de la rédaction de ce mémoire.

Je remercie le Docteur Pascale PASCAL du Laboratoires des Substituts cutanés pour son accueil et les échanges que nous avons eus tout au long de mes deux semestres d'internat.

Je remercie les membres de la Banque de Tissus et Cellules des Hospices Civils de Lyon (BTC/HCL) de m'avoir fait partager leur expérience et de m'avoir intéressé à leur pratique quotidienne et leurs projets de recherche.

Je tiens à remercier tous mes proches, pour leur affection et leurs encouragements, tout au long de mes années d'études.



## Table des matières

1	L'impression 3D : une nouvelle technologie en santé.....	17
2	Le principe de l'impression en trois dimensions (3D) .....	17
3	Technologies d'impression 3D .....	18
3.1	Impression 3D par Dépôt de Matière Fondue ou Fused Deposition Modeling (FDM) (1), (2) .....	20
3.2	Impression 3D par photopolymérisation .....	21
3.2.1	Impression 3D par Stéréolithographie ou StereoLithograph Apparatus (SLA) (3), (4) .....	21
3.2.2	Impression 3D par traitement numérique de la lumière ou DLP (Digital Light Processing) (5) .....	22
3.2.3	Impression 3D par PolyJet ou et MultiJet (6) .....	23
3.3	Impression 3D par liage de poudre .....	24
3.3.1	Impression 3D par Frittage Sélectif par Laser ou Selective Laser Sintering (SLS) (7), (8) .....	24
3.3.2	Impression 3D par Frittage Laser Direct de Métal ou Direct Metal Laser Sintering (DMLS) (9), (10).....	25
3.3.3	Impression 3D par fusion de faisceau d'électrons ou Electron Beam Melting (EBM) (12) .....	26
3.3.4	Impression 3D par agglomération de poudre par collage (3DP) (13), (14) .....	27
4	Matériaux utilisés dans l'impression 3D.....	28
4.1	Plastiques .....	28
4.1.1	ABS (Acrylonitrile Butadiène Styène).....	28
4.1.2	PLA (acide polylactique) .....	28
4.1.3	PET (polytéréphtalate d'éthylène) .....	28
4.1.4	Polyamides (PA), souvent désignés « NYLON ».....	29
4.1.5	Alumide .....	29
4.1.6	Résines.....	29
4.1.7	Polypropylène.....	29
4.1.8	Matériaux de support (PVA et HIPS) .....	29
4.2	Métaux .....	30
4.2.1	Acier inoxydable .....	30
4.2.2	Titane.....	30
4.2.3	Cobalt-chrome.....	30

4.3	Céramiques (15) .....	31
5	Applications de l'impression 3D dans le domaine médical .....	33
5.1	Réalisation de maquettes pour préparer des interventions chirurgicales.....	34
5.2	Dispositifs médicaux et prothèses.....	36
5.3	Impression de médicaments (40), (41), (42) .....	44
6	Ingénierie tissulaire et bio-impression .....	45
6.1	Ingénierie tissulaire .....	45
6.1.1	Définition et concept général.....	45
6.1.2	Champs d'application actuels et limites de l'ingénierie tissulaire basée sur le « scaffold » (44), (45).....	46
6.2	Bio-impression.....	47
6.2.1	Principe de la bio-impression .....	47
6.2.2	Avantages de la bio-impression par rapport à la culture cellulaire et l'ingénierie tissulaire .....	49
6.2.3	Bio-encres, encres cellulaires ou Bioinks (47), (48).....	49
6.2.4	Les technologies de bio-impression .....	54
6.2.5	Applications de la bio-impression .....	61
6.2.6	Limites de la bio-impression.....	65
7	Réglementation des médicaments issus de « l'ingénierie cellulaire ou tissulaire » (72).....	66
7.1	Règlement européen (CE) n°1394/2007 sur les médicaments de thérapie innovante .....	66
7.2	Les médicaments de thérapie innovante (MTI) .....	66
7.2.1	Définition.....	66
7.2.2	Les différents types de médicaments de thérapie innovante.....	67
7.2.3	Mise sur le marché d'un MTI.....	67
7.2.4	Fabrication d'un MTI .....	68
7.2.5	Développement d'un MTI.....	68
7.2.6	Essais cliniques .....	69
7.2.7	Bioéthique .....	69
7.3	Les médicaments de thérapie innovante préparés ponctuellement (MTI-PP, Exemption hospitalière) .....	70
7.3.1	Définition.....	70
7.3.2	Les différents types de MTI-PP .....	70
7.3.3	Fabrication d'un MTI-PP .....	71
7.3.4	Développement d'un MTI-PP .....	71
7.3.5	Essais cliniques .....	71

8	Conclusion .....	72
9	Bibliographie.....	73

## Table des tableaux

Tableau 1 : Comparaison des technologies d'impression 3D. Ce tableau présente les différentes technologies d'impression 3D (principe de fonctionnement, matériaux compatibles, avantages et inconvénients).....	18
Tableau 2 : Matériaux couramment utilisés dans la bio-impression 3D et leurs caractéristiques associées. Ce tableau présente les matériaux couramment utilisés dans la bio-impression 3D et leurs caractéristiques associées.....	53
Tableau 3: Comparaison des types de bio-imprimantes (Murphy and Atala; 2014) (60). Ce tableau présente les différentes technologies de bio-impression (principe de fonctionnement, avantages et inconvénients...).....	60
Tableau 4 : Différences entre les MTI et MTI-PP. Ce tableau recense les différences entre les médicaments de thérapie innovante (MTI) et les médicaments de thérapie innovante préparés ponctuellement (MTI-PP, Exemption hospitalière).....	70

## Tables des figures

Figure 1 : Impression par Dépôt de Matière Fondue (1). Cette technique fonctionne par dépôts successifs d'un filament de plastique ou de métal. Une buse d'extrusion vient déposer la matière chauffée à plus de 185°C en couches très fines (0,04 mm en moyenne) au fur et à mesure de l'impression.....	20
Figure 2 : Impression 3D par stéréolithographie (3) (4). Le faisceau laser balaie la surface de résine liquide en fonction du modèle 3D numérique transmis à l'imprimante. Une fois qu'une couche de matériau est solidifiée, la plate-forme descend de la valeur de l'épaisseur de la couche suivante et une nouvelle section est solidifiée.....	21
Figure 3 : Impression 3D par procédé DLP (5). Une puce composée d'une matrice de miroirs orientables (jusqu'à plusieurs millions) réfléchit une lumière UV et projette une image correspondant à la forme de la couche à imprimer. Cette lumière vient donc frapper le polymère liquide qui se trouve dans un bac pour le solidifier. L'élément est extrait de la résine vers le haut pour créer la couche suivante dans le fond du réservoir avec la résine non traitée ou en tirant vers le bas l'objet en cours d'impression afin de traiter la résine se trouvant dans la partie supérieure de la cuve.....	22
Figure 4 : Impression 3D par PolyJet (6). Les têtes d'impression (au nombre de 8) projettent des microgouttelettes de matière photosensible sur une plateforme. A chaque projection, une lampe UV attachée aux têtes d'impression solidifie le polymère. Ensuite, le plateau d'impression descend légèrement (de la hauteur d'une couche d'impression) et une nouvelle couche est ajoutée de la même façon. Ces étapes sont répétées, couche par couche, jusqu'à obtention de la pièce, laquelle ne nécessite aucune étape de finition (cuisson, lissage, ou polissage...). Pour des géométries complexes, un matériau de support (ex : un gel facile à enlever à la main ou à l'eau) est ajouté par une des têtes d'impression.....	23
Figure 5 : Impression 3D par Frittage Sélectif par Laser (7). L'impression se fait couche par couche de poudres fusionnées grâce à la température générée par un laser CO <sub>2</sub> . Un premier conteneur est rempli de poudre (à gauche) tandis que le conteneur de droite est vide. Le procédé commence par le dépôt d'une couche de l'ordre de 0,1 mm de poudre. Un rouleau passe sur la poudre et dépose une fine couche sur le conteneur de la pièce.....	24

Figure 6 : Impression 3D par frittage laser direct de métal (DMLS) (9). L'impression est réalisée couche par couche, à partir de poudres métalliques fusionnées, grâce à la température générée par un laser CO <sub>2</sub> . .....	25
Figure 7 : Appareillages dentaires issus de la technologie SLS (11). Des prothèses dentaires sont réalisées grâce au procédé d'impression 3D par Frittage Laser Direct de Métal. ....	25
Figure 8 : Impression 3D par fusion de faisceau d'électrons ou Electron Beam Melting (EBM) (12). L'impression est réalisée à partir d'une poudre de métal, fondue par un laser à électrons dans une chambre à vide, à une température comprise entre 700 et 1000°C. Les électrons, projetés à très grande vitesse à travers un faisceau étroit, permettent de faire fondre et de fusionner les particules de métal, couche après couche.....	26
Figure 9 : Impression 3D par agglomération de poudre et collage (13). Une tête d'impression dépose de minuscules gouttes de glue qui viennent encoller le matériau en poudre. La coloration est obtenue en utilisant des glues teintées. Un traitement de finition est appliqué : la pièce imprimée est chauffée et la poudre excédentaire est éliminée. ....	27
Figure 10 : Maquette de cœur atteint de malformations par impression 3D (16). L'élaboration d'une maquette d'un cœur d'un nouveau-né atteint de malformations cardiaques rarissimes a permis à un chirurgien américain de s'entraîner avant l'intervention. ....	34
Figure 11 : a : Reconstruction virtuelle 3D de la tumeur (en jaune) grâce à la fusion des images de tomodensitométrie et d'IRM. b : Prototype imprimé en 3D. La tumeur est représentée avec une consistance semi-transparente. La reproduction d'une tumeur (neuroblastome) a permis à des chirurgiens espagnols de s'entraîner avant une opération difficile du fait de sa localisation proche de vaisseaux sanguins et artères (18). ....	34
Figure 12 : Dissection d'une main et d'un poignet avec des images 3D et un modèle imprimé en 3D. (A) Image de la dissection scanographiée de la main et du poignet; (B) L'image d'ordinateur 3D est construite à partir des données du scanner CT en utilisant un logiciel de traitement d'image, qui crée un fichier de stéréolithographie (.STL); (C) Le scanner ne fournissant pas d'informations sur la couleur, des couleurs anatomiquement réalistes peuvent être ajoutées; (D) Le fichier STL coloré peut ensuite être imprimé en couleur comme une copie 3D de la dissection originale (19). ....	35
Figure 13 : Implants dentaires réalisés par une méthode fabrication additive basée sur l'extrusion et une consolidation par frittage micro-ondes (22). L'équipe UMR CNRS 5510 du Pr. Jérôme Chevalier et du Pr. Gilles Aulagner a montré la faisabilité de fabriquer des composants céramiques de forme, composition et/ou architecture complexe à partir de poudres en utilisant une méthode fabrication additive basée sur l'extrusion et une consolidation par frittage micro-ondes. Elle a réussi à imprimer des implants osseux et des prothèses dentaires avec les mêmes propriétés que ceux fabriqués avec les techniques conventionnelles mais avec les avantages de l'impression 3D (architecture et porosité contrôlées, impression multimatériau, fabrication sur-mesure...). ....	36
Figure 14 : Mandibule de mâchoire réalisée par impression 3D (23). Une mandibule de mâchoire en titane fabriquée par impression 3D et recouverte d'une couche d'hydroxyapatite biocompatible a été implantée chez une patiente présentant une grave infection de la mâchoire, en 2012. ....	37
Figure 15 : Implant crânien réalisé par impression 3D (24). La Food & Drug Administration a autorisé la mise sur le marché d'un implant crânien en polyéther obtenu par impression 3D pour remplacer 75% du crâne d'un patient américain. ....	37
Figure 16 : prothèse présentant des centaines de micro-trous en périphérie, produit par impression 3D (25). Une société d'impression 3D et un chirurgien de Limoges ont mis un point des prothèses	

crâniennes ostéoconductrices en céramique, imprimées sur-mesure en 48h permettant de réduire les risques infectieux chez les patients présentant un défaut osseux. .... 38

Figure 17 : Implant vertébral obtenu par impression 3D (26). Un implant vertébral réalisé en impression 3D a été posé par le Docteur Vincent Fièrè, à l'hôpital Jean Mermoz de Lyon, centre de référence dans le diagnostic des déformations de la colonne vertébrale et leur traitement chirurgical. .... 38

Figure 18 : Crâne fabriqué par impression 3D (28). Une équipe de chirurgiens néerlandais a implanté un crâne entièrement fabriqué par impression 3D chez une jeune femme souffrant d'une maladie rare qui provoquait un épaissement progressif de son crâne. .... 39

Figure 19 : Trachées fabriquées par impression 3D (29). Des médecins américains ont implanté des prothèses en polymère biodégradable (polycaprolactone) créées par impression 3D, chez trois bébés américains atteints d'une forme sévère de trachéomalacie, une maladie se caractérisant par la flaccidité du cartilage de support trachéal qui conduit à un effondrement de la trachée. .... 39

Figure 20 : Un chemin imprimé en 3D pour la régénération des nerfs, implanté chez un rat, lui a permis de récupérer la capacité de marcher après 10 à 12 semaines (30). .... 40

Figure 21 : Gouttière fabriquée par impression 3D (32). La société américaine Invisalign fabrique plus de 50 000 appareils dentaires ou gouttières, par jour en ayant recours à l'impression 3D. .... 40

Figure 22 : Prothèses dentaires réalisées par la technologie de fusion directe de métal (33). En France, la Coopérative Technologies Dentaires utilise la technologie de fusion directe de métal par laser métal pour créer des prothèses dentaires en moins de 24 heures. .... 41

Figure 23 : L'américain Easton LaChapelle a développé une prothèse de main imprimée en 3D à un coût abordable après la rencontre avec une fillette de 7 ans à une foire scientifique dont le bras prothétique coûtait 80 000 \$. Il a posté les plans en open source sur internet pour que quiconque puisse les utiliser et/ou les modifier (34). .... 41

Figure 24 : Prothèse de main réalisée par impression 3D (36). En août 2015, un petit garçon de 6 ans a bénéficié d'une prothèse de main droite imprimée en 3D avec un fonctionnement assez rudimentaire mais de faible coût (50 à 200 €). .... 42

Figure 25 : La start-up britannique Open Bionics (37), fondée en 2014, développe et fabrique des mains bioniques à faibles coûts pour les amputés en utilisant la technologie d'impression 3D. Son modèle « Ada Hand » (38) coûte 500 dollars, ce qui est abordable pour une prothèse robotique contrôlée par détection de la tension des muscles et permettant de manipuler les doigts séparément (surtout l'index et le pouce). Ce concept innovant permet aux amputés de trouver une solution à faible coût pour réaliser quelques tâches de la vie quotidienne (saisie d'objets en particulier). Les designs de prothèses d'Open Bionics sont accessibles à tous en source libre afin que tout détenteur d'une imprimante 3D puisse aussi créer son propre bras bionique. .... 42

Figure 26 : La compagnie NotImpossible Labs (39) propose des prothèses simples et à faible coût, en utilisant des imprimantes 3D grand public pour aider les victimes de la guerre au Soudan. .... 43

Figure 27 : Comprimés de Spritam® (43). En 2015, la FDA, l'agence américaine des produits alimentaires et médicamenteux, a autorisé la société Aprelia Pharmaceuticals basée dans l'Ohio (Etats-Unis) à commercialiser le médicament antiépileptique Spritam® (lévétiracétam), fabriqué par impression 3D (Figure 24). Cette technologie permet de fabriquer un comprimé plus poreux se dissolvant plus rapidement dans l'eau. .... 44

Figure 28 : La colonisation cellulaire dans les matériaux macro-poreux est limitée par la diffusion de l'oxygène et des nutriments au sein du matériau (44). Ainsi, à partir de quelques centaines de µm d'épaisseur, une vascularisation doit être établie pour favoriser la maturation du tissu et son

intégration dans l'organisme hôte. La mise en place d'une vascularisation n'est pas résolue actuellement pour des tissus volumineux.....	46
Figure 29 : Approche indirecte avec impression d'un « scaffold » biodégradable ou non, servant d'échafaudage pour la construction tissulaire (33). Un scaffold à base d'alginate sans cellule (en bleu) est imprimé pour servir d'échafaudage pour la bioimpression d'un cylindre cellulaire évidé (en rouge). .....	48
Figure 30 : Approche directe avec impression d'une bio-encre composée de cellules et d'un gel sans avoir recours à un « scaffold » (33). La structure cellulaire est directement imprimée sans « scaffold ». Les cellules s'organisent suivant le schéma d'impression. ....	48
Figure 31 : Combinaison de deux premières approches pour réaliser des structures complexes, notamment vascularisées (33). Les deux approches sont combinées pour réaliser des structures plus complexes (comme par exemple un système vasculaire). L'approche indirecte consiste à imprimer la structure grise pour servir d'échafaudage à l'ensemble et l'intérieur des deux cylindres orange sans cellules pour former les lumières des futurs vaisseaux sanguins. L'approche directe repose sur le dépôt de cellules endothéliales et de cellules de support sur un « scaffold » de fibrine violet entre les deux cylindres orange. Ces cellules s'auto-assemblent en système capillaire, et s'anastomosent avec les deux vaisseaux sanguins. ....	48
Figure 32 : Principe des imprimantes à jet d'encre thermiques (44). Le bref chauffage d'une cellule thermique provoque la formation d'une bulle de vapeur, à l'origine de l'éjection d'une gouttelette d'encre.....	55
Figure 33 : Principe des imprimantes à jet d'encre piézo-électrique (44). L'application d'un courant électrique sur un cristal piézo-électrique provoque une brève déformation du réservoir d'encre et l'éjection d'une gouttelette. Lorsque le courant électrique est supprimé, le réservoir reprend sa forme initiale et il se remplit par aspiration d'encre pour l'éjection de la goutte suivante. ....	55
Figure 34 : Principe de l'impression assistée par laser (ou « Laser Induced Forward Transfer », LIFT). Un système d'impression assisté par Laser (ou « Laser Induced Forward Transfer », LIFT) est composé d'une source laser pulsée, d'une lame recouverte d'une fine couche de l'encre utilisée (lame donneuse) et d'une seconde lame réceptrice placée à quelques centaines de $\mu\text{m}$ de la première. La focalisation de l'impulsion laser sur la couche absorbante contenant le film d'encre à base de cellules entraîne la génération d'une bulle de vapeur qui propulse les microgouttelettes de cellules vers la lame réceptrice.....	57
Figure 35 : Technique de la micro-extrusion (59). La micro-extrusion met en jeu un système pneumatique ou mécanique (piston ou vis) pour exercer une pression sur une bio-encre contenue dans un réservoir entraînant son éjection au travers d'une micro-aiguille.....	59
Figure 36 : Impression de peau réalisée en juin 2014 (61). En juin 2014, l'équipe de recherche de Fabien Guillemot à Bordeaux a réussi à imprimer de la peau grâce à la Bio-impression assistée par Laser (61).....	61
Figure 37 : Comparaison entre la peau physiologique et la peau imprimée. La caractérisation de leur modèle de peau imprimée grâce des marqueurs immunohistologiques et l'étude de sa structure en microscopie électronique montrent qu'il est très proche de la peau physiologique avec un épiderme pluristratifié, un derme vivant fonctionnel sécrétant sa propre matrice extracellulaire et une jonction dermo-épidermique fonctionnelle.....	61
Figure 38 : Oreille bionique, obtenue par impression 3D (65). En 2013, une équipe de l'Université de Princeton a pu fabriquer un pavillon d'oreille. Ils ont créé un moule par impression 3D dans lequel ils	

ont placé un mélange contenant du collagène et des cellules vivantes, permettant le développement de cartilage humain. Ils y ont intégré une puce électronique pour capter les ondes sonores..... 62

Figure 39 : Exemple de Body on Chip (68). Des micro-tissus sphéroïdes représentant des organes humains comme le foie ou le cœur sont imprimés en 3D dans les compartiments d'une puce reliés par de minuscules canaux, reproduisant ainsi l'environnement et les conditions physiologiques d'un organisme complexe. Les micro-tissus restent fonctionnels pendant 60 jours et permettent donc de tester les effets toxiques à plus long terme. .... 64



## 1 L'impression 3D : une nouvelle technologie en santé

L'impression 3D connaît un véritable essor dans le champ de la santé. Cette technologie prometteuse permet de fabriquer différents objets à destination du monde médical : des maquettes d'éléments du corps humain pour préparer les interventions chirurgicales, des prothèses implantables ou non, et même des échantillons de tissus et d'organes.

## 2 Le principe de l'impression en trois dimensions (3D)

L'impression tridimensionnelle est un procédé de fabrication additive, c'est-à-dire par ajout de matière et non par soustraction comme la plupart des techniques traditionnelles de fabrication (fraisage, tournage, rabotage, mortaisage, découpe...).

L'imprimante ajoute couche après couche des matériaux jusqu'à former un objet en trois dimensions, contrairement à l'usinage d'une pièce qui repose sur l'élimination de matière pour donner à la pièce brute la forme et les dimensions voulues, à l'aide d'une machine-outil.

L'objet à imprimer est modélisé en trois dimensions grâce un outil de Conception Assistée par Ordinateur (CAO) (CATIA, SolidWorks, ProEngineer par exemple). Le fichier 3D obtenu est envoyé vers un logiciel spécifique (appelé « slicer ») qui le découpe en tranches et l'envoie à l'imprimante qui dépose ou solidifie la matière couche par couche pour obtenir la pièce finale.

A la place de l'encre, l'impression 3D utilise différents matériaux (plastiques, résines polymères, céramiques, métaux, voire des encres cellulaires).

Il existe plusieurs techniques d'impression 3D qui comportent chacune de nombreuses différences quant aux équipements, aux matériaux et aux résultats.

Les procédés d'impression sont classés en trois grandes familles :

- Les techniques fonctionnant par dépôt de matière fondue,
- Les techniques basées sur la photopolymérisation (un matériau liquide est solidifié grâce à la lumière),
- Les techniques fonctionnant par liage de poudre (un liant vient encoller des particules).

### 3 Technologies d'impression 3D

Tableau 1 : Comparaison des technologies d'impression 3D. Ce tableau présente les différentes technologies d'impression 3D (principe de fonctionnement, matériaux compatibles, avantages et inconvénients).

Familles	Technologies d'impression 3D	Principe de fonctionnement	Matériaux compatibles	Avantages	Inconvénients
Dépôt de Matière Fondue	Dépôt de Matière Fondue ou Fused Deposition Modeling (FDM)	Impression par fusion et extrusion à travers une buse.	<ul style="list-style-type: none"> <li>Polymères thermoplastiques (ABS, Polycarbonate, polyphénylsulfone (PPSF), et ULTEM)</li> <li>Céramique avec adaptations au niveau de la tête d'extrusion.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Résistance des pièces obtenues,</li> <li>Facilité d'impression,</li> <li>Prix peu élevé.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Mauvaise qualité de finition,</li> <li>Impression lente,</li> <li>Nécessité d'un support,</li> <li>Impression monomatériau,</li> <li>Etat de surface.</li> </ul>
	Stérolithographie ou StereoLithograph Apparatus (SLA)	Impression par photopolymérisation grâce un rayon UV.	<ul style="list-style-type: none"> <li>Polymères thermoplastiques (ABS...),</li> <li>Résines acrylates ou époxydes photopolymères.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Géométries complexes,</li> <li>Bonne précision du détail,</li> <li>Finesse des détails,</li> <li>Surfaces lisses et régulières.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Etape de finition obligatoire : post-traitement au four pour finaliser la polymérisation et accroître au maximum la résistance du matériau,</li> <li>Support nécessaire,</li> <li>Fragilité de certains éléments,</li> <li>Sensibilité à la lumière de soleil et à la chaleur,</li> <li>Coût plus élevé que la FDM,</li> <li>Choix plus limités de matériaux et des coloris du fait des polymères utilisés comme matière première,</li> <li>Dégagement de vapeurs toxiques durant l'impression par les solvants et les liquides polymères.</li> </ul>
Photopolymérisation	Impression par traitement par lumière numérique (DLP)	Photopolymérisation par projection d'une image.	<ul style="list-style-type: none"> <li>Résines.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Impression simultanée de plusieurs objets,</li> <li>Formes et tailles complexes,</li> <li>Grande précision,</li> <li>Impression rapide.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Limite d'épaisseur,</li> <li>Gamme limitée de matériaux.</li> </ul>
	PolyJet ou Multijet	Impression couche par couche par projection de microgouttelettes et photopolymérisation par lumière UV.	<ul style="list-style-type: none"> <li>Résines polymères.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Grande précision,</li> <li>Finesse des détails,</li> <li>Bon aspect final,</li> <li>Impression d'objets combinant plusieurs matières et couleurs,</li> <li>Obtention de surfaces lisses (aucun effet d'escalier contrairement aux objets imprimés par FDM),</li> <li>Coût et temps d'impression relativement faibles,</li> <li>Aucune étape de finition (cuisson, lissage ou polissage).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Procédé de fabrication lent,</li> <li>Faible résistance du matériau,</li> <li>Sensibilité à la lumière du soleil et à la chaleur.</li> </ul>

Liage de poudre	Frittage Sélectif par Laser ou Selective Laser Sintering (SLS)	Impression couche par couche, à partir de poudres fusionnées, grâce à un laser CO <sub>2</sub> .	<ul style="list-style-type: none"> <li>Poudres : polymères plastiques.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Résistance des pièces obtenues,</li> <li>Impression de formes complexes,</li> <li>Volume d'impression important,</li> <li>Possibilité de faire des pièces articulées ou avec des inclusions d'éléments,</li> <li>Aucun support requis,</li> <li>Impression rapide.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Précision limitée à la finesse de la poudre,</li> <li>Surface finie rugueuse, légèrement granuleuse.</li> </ul>
	Frittage Laser Direct de Métal ou Direct Metal Laser Sintering (DMLS)	Impression couche par couche par dépôt et fusion d'une poudre métallique grâce à un laser.	<ul style="list-style-type: none"> <li>Poudres : métaux (titane TA6V, acier, chrome-cobalt et alliages).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Composants denses,</li> <li>Géométries complexes,</li> <li>Résistance des pièces obtenues comparable à celle obtenue par des techniques de fonderie ou d'usinage.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Etape de finition obligatoire,</li> <li>Utilisation de rayons X.</li> </ul>
	Fusion de faisceau d'électrons ou Electron Beam Melting (EBM)	Impression couche après couche par dépôt et fusion d'une fine couche de poudre par un faisceau d'électrons.	<ul style="list-style-type: none"> <li>Poudres : métaux (acier, cobalt-chrome, titane).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Bonne rapidité d'impression,</li> <li>Besoin limité en renforts et supports lors de la fabrication,</li> <li>Procédé permettant de fabriquer des pièces en métal impossible ou très complexe de fabriquer autrement et ayant une résistance équivalente à des pièces fabriquées par des moyens conventionnels tels que l'usinage ou la forge.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Etape de finition obligatoire,</li> <li>Précision inférieure au frittage Laser Direct de Métal,</li> <li>Traitement post fabrication obligatoire : retrait des supports de fabrication et finitions par usinage des surfaces en contact avec d'autres pièces, polissage, chauffage de la pièce dans un four afin de libérer les contraintes induites par la fabrication.</li> </ul>
	Agglomération de poudre par collage (3DP)	Dépôt de fines gouttes de glue colorées pour coller de fines couches de poudre jusqu'à obtenir l'objet final.	<ul style="list-style-type: none"> <li>Poudres : plâtre composite, simili-plastiques, élastomères, céramiques et composites, cellulose, métaux.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Prix réduit,</li> <li>Impression en couleurs,</li> <li>Impression rapide.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Choix limité de matériaux,</li> <li>Pièces fragiles,</li> <li>Précision et qualité d'impression inférieures,</li> <li>Surface rugueuse sans traitement post-impression.</li> </ul>

### 3.1 Impression 3D par Dépôt de Matière Fondue ou Fused Deposition Modeling (FDM) (1), (2)

#### 3.1.1.1 Principe

Cette technique consiste à déposer couche par couche un fil de matière thermoplastique (ou de métal) fondu à 185°C, à travers une buse d'extrusion chauffée pour créer une pièce. Un fil de matière, de l'ordre de 0,1 millimètre de diamètre, est alors extrudé sur une plateforme à travers la buse se déplaçant sur 3 axes (x, y et z). La plateforme descend d'un niveau à chaque nouvelle couche appliquée, jusqu'à impression de l'objet (Figure 1).

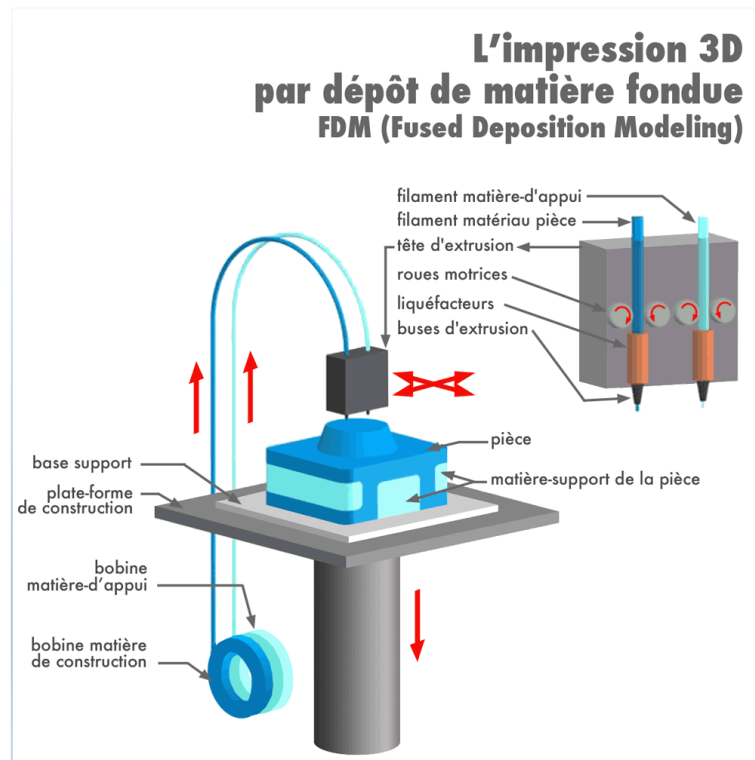


Figure 1 : Impression par Dépôt de Matière Fondue (1). Cette technique fonctionne par dépôts successifs d'un filament de plastique ou de métal. Une buse d'extrusion vient déposer la matière chauffée à plus de 185°C en couches très fines (0,04 mm en moyenne) au fur et à mesure de l'impression.

#### 3.1.1.2 Matériaux compatibles

Cette technologie est compatible avec un large choix de polymères thermoplastiques (Acrylonitrile Butadiène Styrène (ABS), Polycarbonate, PolyphénylSulfone (PPSF), et Polyétherimide (PEI) (ex : ULTEM)). Il est aussi possible d'imprimer de la céramique en adaptant les têtes d'extrusion.

## 3.2 Impression 3D par photopolymérisation

### 3.2.1 Impression 3D par Stéréolithographie ou StereoLithograph Apparatus (SLA) (3), (4)

#### 3.2.1.1 Principe

Cette technique consiste à solidifier un liquide photosensible par le biais d'un rayon laser ultraviolet.

Une machine de stéréolithographie est composée d'un réservoir rempli d'un liquide photopolymère, d'une plate-forme perforée mobile, d'un rayonnement ultraviolet (UV) et d'un ordinateur pilotant la plate-forme et le laser (Figure 2).

L'impression de la pièce est réalisée sur cette plate-forme horizontale, plongée dans un liquide plastique monomère. La photo-polymérisation du monomère est obtenue par un rayon de lumière ultra-violette contrôlé à l'aide de déflecteurs (axe x et y). Le faisceau laser balaie la surface de résine liquide selon le modèle 3D numérique transmis à l'imprimante. Une fois qu'une couche de matériau est solidifiée, la plate-forme descend de la valeur de l'épaisseur de la couche suivante et une nouvelle section est solidifiée. Le volume complet de la pièce est obtenu par autant de cycles que de couches nécessaires.

A la différence des autres techniques comme le Frittage Sélectif par Laser, le Dépôt de Matière Fondue ou l'impression 3D par PolyJet, un post-traitement au four est nécessaire pour finaliser la polymérisation et accroître au maximum la résistance du matériau. La pièce est ensuite nettoyée avec un solvant.

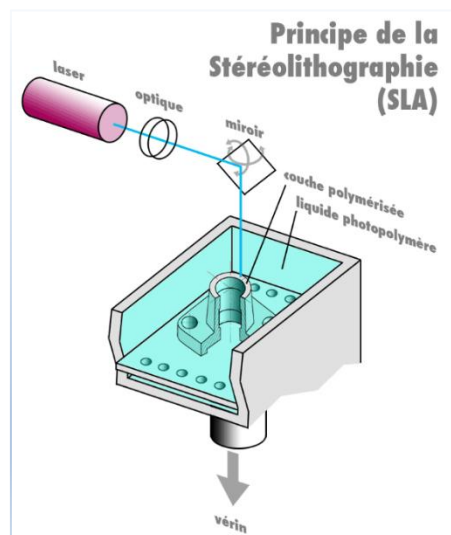


Figure 2 : Impression 3D par stéréolithographie (3) (4). Le faisceau laser balaie la surface de résine liquide en fonction du modèle 3D numérique transmis à l'imprimante. Une fois qu'une couche de matériau est solidifiée, la plate-forme descend de la valeur de l'épaisseur de la couche suivante et une nouvelle section est solidifiée.

#### 3.2.1.2 Matériaux compatibles

Ce procédé utilise le principe de photo-polymérisation pour fabriquer des modèles, en résines acrylates ou époxydes et en ABS, de toute tailles et de géométries complexes avec une grande précision.

### 3.2.2 Impression 3D par traitement numérique de la lumière ou DLP (Digital Light Processing) (5)

#### 3.2.2.1 Principe

Le principe est similaire à la SLA : la lumière est utilisée pour solidifier un polymère liquide. Une puce composée d'une matrice de miroirs orientables (jusqu'à plusieurs millions) réfléchit une lumière UV et projette une image correspondant à la forme de la couche à imprimer. Cette lumière vient donc frapper le polymère liquide qui se trouve dans un bac pour le solidifier. L'élément est extrait de la résine vers le haut pour créer la couche suivante dans le fond du réservoir avec la résine non traitée ou en tirant vers le bas l'objet en cours d'impression afin de traiter la résine se trouvant dans la partie supérieure de la cuve (Figure 3).

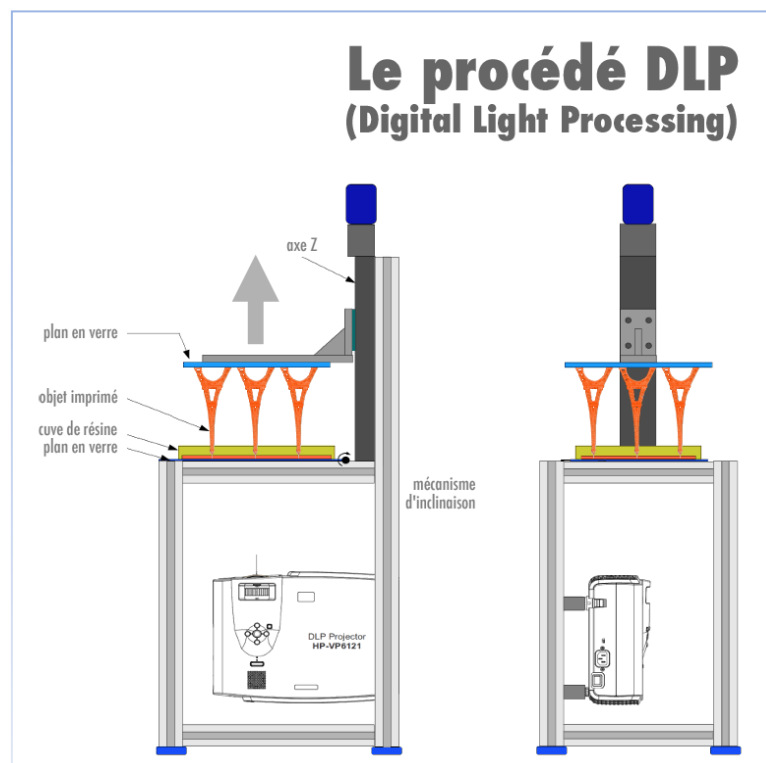


Figure 3 : Impression 3D par procédé DLP (5). Une puce composée d'une matrice de miroirs orientables (jusqu'à plusieurs millions) réfléchit une lumière UV et projette une image correspondant à la forme de la couche à imprimer. Cette lumière vient donc frapper le polymère liquide qui se trouve dans un bac pour le solidifier. L'élément est extrait de la résine vers le haut pour créer la couche suivante dans le fond du réservoir avec la résine non traitée ou en tirant vers le bas l'objet en cours d'impression afin de traiter la résine se trouvant dans la partie supérieure de la cuve.

#### 3.2.2.2 Matériaux compatibles

Les matériaux utilisés par la DLP sont variés, avec une résine de base aux performances proches de l'ABS. D'autres matériaux ont été développés comme la résine claire ou les cires de moulage.

### 3.2.3 Impression 3D par PolyJet ou et MultiJet (6)

#### 3.2.3.1 Principe

L'impression 3D par PolyJet ou MultiJet combine la technologie d'impression par jet d'encre et l'utilisation de photopolymères (matériaux durcissant au contact de la lumière ultraviolette).

Les têtes d'impression (au nombre de 8 sur le schéma ci-contre (Figure 4)) projettent des microgouttelettes de matière photosensible sur une plateforme. A chaque projection, une lampe UV attachée aux têtes d'impression solidifie le polymère. Ensuite, le plateau d'impression descend légèrement (de la hauteur d'une couche d'impression) et une nouvelle couche est ajoutée de la même façon. Ces étapes sont répétées, couche par couche, jusqu'à obtention de la pièce, laquelle ne nécessite aucune étape de finition (cuisson, lissage, ou polissage...). Pour des géométries complexes, un matériau de support (ex : un gel facile à enlever à la main ou à l'eau) est ajouté par une des têtes d'impression.

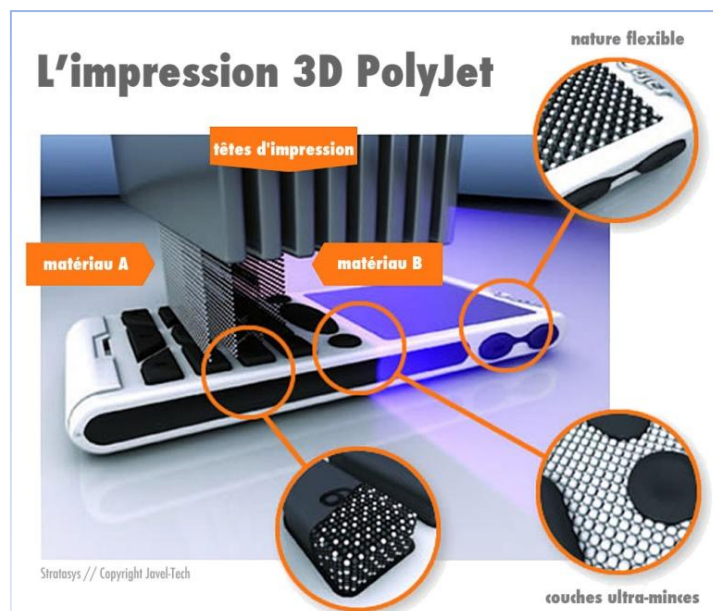


Figure 4 : Impression 3D par PolyJet (6). Les têtes d'impression (au nombre de 8) projettent des microgouttelettes de matière photosensible sur une plateforme. A chaque projection, une lampe UV attachée aux têtes d'impression solidifie le polymère. Ensuite, le plateau d'impression descend légèrement (de la hauteur d'une couche d'impression) et une nouvelle couche est ajoutée de la même façon. Ces étapes sont répétées, couche par couche, jusqu'à obtention de la pièce, laquelle ne nécessite aucune étape de finition (cuisson, lissage, ou polissage...). Pour des géométries complexes, un matériau de support (ex : un gel facile à enlever à la main ou à l'eau) est ajouté par une des têtes d'impression.

#### 3.2.3.2 Matériaux compatibles

Cette technologie est compatible avec une large gamme de matériaux et permet même d'en combiner plusieurs simultanément (chacun stocké dans des têtes d'impression distinctes). Elle permet d'obtenir des objets composés de plusieurs matériaux et de couleurs différentes.

### 3.3 Impression 3D par liage de poudre

#### 3.3.1 Impression 3D par Frittage Sélectif par Laser ou Selective Laser Sintering (SLS) (7), (8)

##### 3.3.1.1 Principe

À l'instar de la SLA, le procédé SLS utilise un laser mais s'en différencie par la nature du matériau, qui n'est plus liquide, mais solide : poudre de plastique, de céramique, de verre ou de métal ; pour ce dernier, on parle de DMLS (Direct Metal Laser Sintering).

L'impression est réalisée couche par couche, à partir de poudres fusionnées, grâce à la température générée par un laser CO<sub>2</sub>.

Un faisceau laser très puissant va fusionner une poudre (1mm d'épaisseur) à des points très précis définis (Figure 5). Les particules de poudre sous l'effet de la chaleur vont alors fondre et finir par se fusionner entre elles. Une nouvelle couche de poudre fine est ensuite étalée et à nouveau durcie par le laser, puis reliée à la première. Cette opération est répétée plusieurs fois jusqu'à ce que la pièce soit finie. L'objet est brossé puis sablé ou poncé à la main pour les finitions.

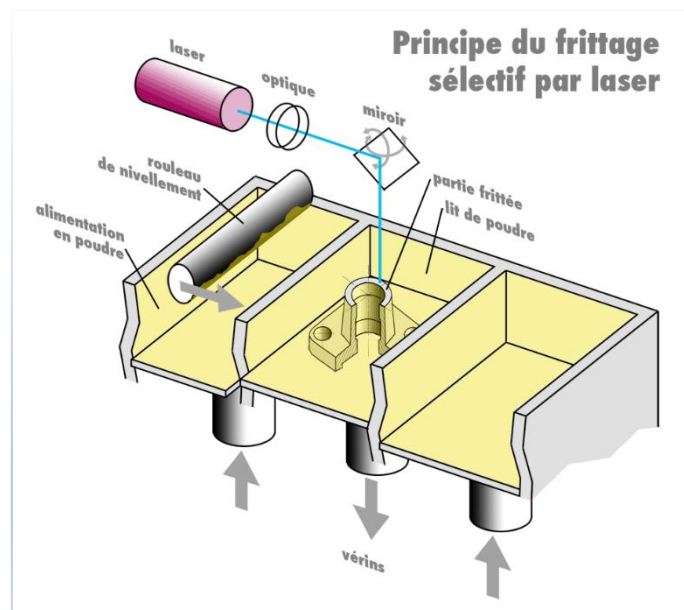


Figure 5 : Impression 3D par Frittage Sélectif par Laser (7). L'impression se fait couche par couche de poudres fusionnées grâce à la température générée par un laser CO<sub>2</sub>. Un premier conteneur est rempli de poudre (à gauche) tandis que le conteneur de droite est vide. Le procédé commence par le dépôt d'une couche de l'ordre de 0,1 mm de poudre. Un rouleau passe sur la poudre et dépose une fine couche sur le conteneur de la pièce.

##### 3.3.1.2 Matériaux compatibles

La technique d'impression 3D par SLS utilise une large palette de poudres de métaux (acier, titane, aluminium...), de polymères plastiques (polyamide...), de fibres de verre, ou de verre.



### 3.3.2 Impression 3D par Frittage Laser Direct de Métal ou Direct Metal Laser Sintering (DMLS) (9), (10)

#### 3.3.2.1 Principe

Ce procédé repose sur le même principe de fonctionnement que le Frittage Sélectif par Laser (SLS). La technologie DMLS n'utilise que de la poudre métallique (acier, cobalt-chrome, aluminium, titane ou alliages de métaux) contrairement au procédé SLS décrit précédemment (Figure 6).

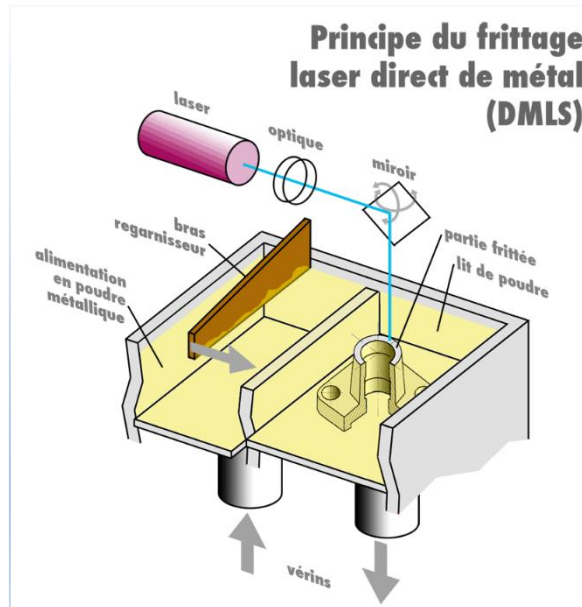


Figure 6 : Impression 3D par frittage laser direct de métal (DMLS) (9). L'impression est réalisée couche par couche, à partir de poudres métalliques fusionnées, grâce à la température générée par un laser CO<sub>2</sub>.

#### 3.3.2.2 Matériaux compatibles

Cette technologie permet la fabrication d'objets à partir de métaux (titane Ti6AlV4, acier inoxydable cobalt-chrome, et alliages) (Figure 7).



Figure 7 : Appareillages dentaires issus de la technologie SLS (11). Des prothèses dentaires sont réalisées grâce au procédé d'impression 3D par Frittage Laser Direct de Métal.

### 3.3.3 Impression 3D par fusion de faisceau d'électrons ou Electron Beam Melting (EBM) (12)

#### 3.3.3.1 Principe

L'impression est réalisée à partir d'une poudre de métal, fondue par un laser à électrons dans une chambre à vide, à une température comprise entre 700 et 1 000 °C. Les électrons, projetés à très grande vitesse à travers un faisceau étroit, permettent de faire fondre et de fusionner les particules de métal aux endroits souhaités, couche après couche pour obtenir la pièce entière (Figure 8).

La principale différence avec les procédés laser est la source d'énergie qui n'est pas un faisceau laser mais un faisceau d'électrons. Lorsqu'un filament de tungstène est chauffé sous vide, il libère des électrons. Ces particules sont accélérées et dirigées par des électroaimants afin d'être projetées à grande vitesse sur la surface de la poudre. Ce phénomène permet de chauffer et de fusionner les particules de poudre.

La pièce obtenue nécessite un traitement post fabrication avec le retrait des supports de fabrication et les finitions par usinage des surfaces en contact avec d'autres pièces, ou polissage. Dans certains cas, il peut être nécessaire de la chauffer dans un four pendant plusieurs heures afin de libérer les contraintes induites par la fabrication.

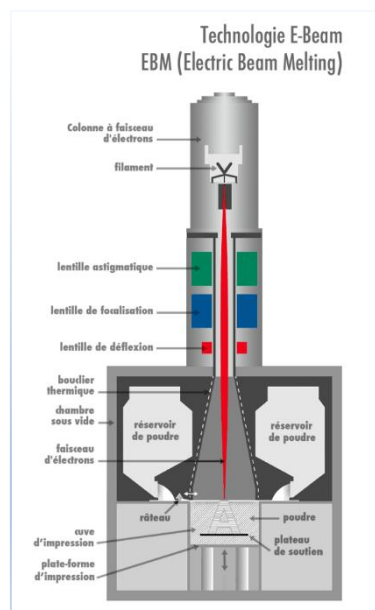


Figure 8 : Impression 3D par fusion de faisceau d'électrons ou Electron Beam Melting (EBM) (12). L'impression est réalisée à partir d'une poudre de métal, fondue par un laser à électrons dans une chambre à vide, à une température comprise entre 700 et 1000°C. Les électrons, projetés à très grande vitesse à travers un faisceau étroit, permettent de faire fondre et de fusionner les particules de métal, couche après couche.

#### 3.3.3.2 Matériaux compatibles

Le procédé reposant sur des charges électriques, les matériaux utilisés doivent donc impérativement être conducteurs, comme les métaux. Sinon, aucune interaction ne peut se produire entre le faisceau d'électrons et la poudre. La fabrication de pièces en polymère ou en céramique est donc techniquement impossible avec un faisceau d'électrons.

Le procédé EDM permet de travailler une grande variété de métaux (titane, aluminium, nickel, acier inoxydable...) ou des alliages.

### 3.3.4 Impression 3D par agglomération de poudre par collage (3DP) (13), (14)

#### 3.3.4.1 Principe

Un liant (ex : une colle) est projeté sur une poudre afin de la solidifier localement. Cette technologie permet la fabrication d'objets en couleurs avec différentes buses projetant des liants de couleurs différentes.

La machine possède deux pistons verticaux, l'un de fabrication et l'autre d'approvisionnement. Au début de l'impression d'une couche, le piston d'approvisionnement monte d'un cran, celui de fabrication descend d'un cran. Un rouleau vient ensuite transférer la poudre du bac d'approvisionnement vers le bac de fabrication, tout en la tassant. La tête d'impression peut ensuite déposer le liant localement afin de solidifier la poudre (Figure 9).

Le post-traitement est obligatoire. Après enlèvement de la poudre excédentaire par aspiration et jet d'air comprimé, la pièce doit être poncée et imprégnée d'une colle (type cyanoacrylate ou colle super glue) afin de garantir sa solidité.

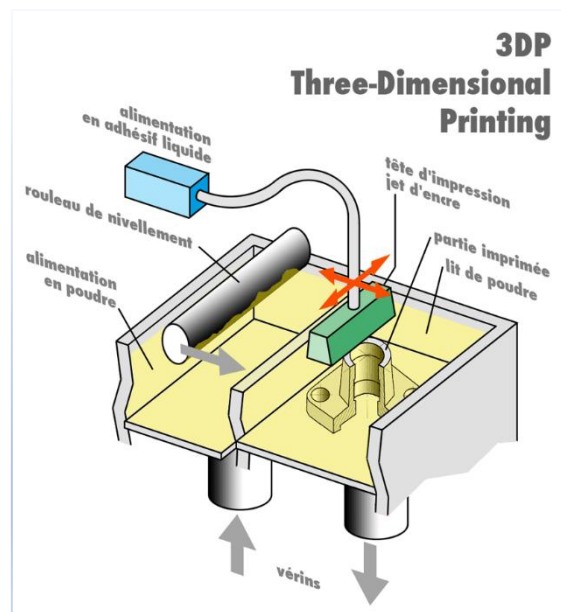


Figure 9 : Impression 3D par agglomération de poudre et collage (13). Une tête d'impression dépose de minuscules gouttes de glue qui viennent encoller le matériau en poudre. La coloration est obtenue en utilisant des glues teintées. Un traitement de finition est appliqué : la pièce imprimée est chauffée et la poudre excédentaire est éliminée.

#### 3.3.4.2 Matériaux compatibles

Cette technologie permet d'utiliser des métaux (acier inoxydable...), des polymères élastomères et des céramiques.

## 4 Matériaux utilisés dans l'impression 3D

### 4.1 Plastiques

#### 4.1.1 ABS (Acrylonitrile Butadiène Styrène)

L'acrylonitrile butadiène styrène ou ABS est un polymère thermoplastique présentant une bonne tenue aux chocs, relativement rigide, léger et pouvant être moulé.

L'ABS offre des propriétés plus intéressantes que le PLA (acide polylactique) en termes de résistance à l'eau et à la chaleur. Il peut ainsi être utilisé pour la fabrication de pièces fonctionnelles. Avec un rendu plus lisse que le PLA, l'ABS demande généralement moins de post-traitement. Il fond à une température de 200 à 250°C.

L'emploi d'ABS présente des inconvénients :

- L'odeur dégagée lors de l'impression,
- Le phénomène de retrait lors du refroidissement : les pièces se « recroquevillent » et se déforment en cours d'impression. L'imprimante 3D doit être munie d'un plateau chauffant ou d'une enceinte chauffée pour éviter ce phénomène de rétraction.

L'ABS est employé principalement dans la technique de dépôt de matière fondue (FDM). Un dérivé de l'ABS, sous forme liquide, est utilisé dans les procédés SLA et PolyJet.

#### 4.1.2 PLA (acide polylactique)

Le PLA (acide polylactique) est un polymère entièrement biodégradable obtenu à partir d'amidon de maïs ou de cannes à sucre, constituant une alternative naturelle au polyéthylène. Avec l'ABS, le PLA est le plastique le plus répandu dans l'impression 3D DMF. Il fond à une température comprise entre 160 et 220°C et ne nécessite pas de plateau chauffant.

Il présente différents inconvénients :

- Il est sensible à l'eau et à la chaleur.
- Il n'est pas aisé de le rendre parfaitement lisse. Le ponçage ne donne pas entière satisfaction puisque le frottement fait fondre le matériau.
- Il est assez fragile, ce qui limite son utilisation pour la fabrication de pièces fonctionnelles destinées à durer un certain temps.

#### 4.1.3 PET (polytéréphtalate d'éthylène)

Obtenu à partir du pétrole, le PET (polyéthylène téréphtalate) est un matériau assez rigide et très léger, très résistant aux chocs, plus solide que l'ABS. Il est utilisé pour les pièces qui demandent à la fois de la robustesse et de la flexibilité.

#### 4.1.4 Polyamides (PA), souvent désignés « NYLON »

Les polyamides (PA) sont des polymères thermoplastiques, généralement à structures semi-cristallines, qui présentent un bon compromis entre caractéristiques mécaniques et chimiques.

Les nylons sont généralement résistants, solides (bien que susceptibles d'être facilement entaillés), assez élastiques avec de bonnes propriétés de protection, et une haute résistance à l'abrasion et à la fatigue. S'ils sont très résistants aux huiles, graisses, solvants et alcalins, ils peuvent être hydrolysés par les acides.

Les objets en polyamides peuvent être fabriqués à partir d'une poudre fine, avec la technologie du frittage sélectif par laser (SLS) ou à partir de filaments avec la technique de dépôt de matière fondue (FDM).

#### 4.1.5 Alumide

L'alumide est un mélange de poudre de polyamide et de fines particules d'aluminium, d'aspect proche de celui du métal.

Avec une surface légèrement poreuse et un aspect sableux et granuleux, ce matériau offre une grande solidité (mais inférieure à celle du métal), une haute résistance à la température (172°C max.) et aux chocs et une relative flexibilité. Si elle résiste à l'eau, l'alumide n'est pas parfaitement étanche puisque poreuse. Des post-traitements sont généralement nécessaires (meulage, polissage, revêtement et fraisage...).

Ce matériau est utilisé avec la technologie de frittage sélectif par laser (SLS).

#### 4.1.6 Résines

Les résines sont des produits polymères (naturels, artificiels ou synthétiques) entrant dans la composition de matières plastiques, de textiles, de peintures (liquides ou en poudre), d'adhésifs, de vernis ou de mousses. Elles peuvent être thermoplastiques ou thermodurcissables.

Elles sont utilisées dans plusieurs techniques comme la stéréolithographie (SLA) et le PolyJet. Leurs propriétés physiques diffèrent selon le type de résine. Elles permettent des impressions très détaillées d'objets résistants, de formes complexes. Un post-traitement est nécessaire pour obtenir un rendu lisse.

#### 4.1.7 Polypropylène

Le polypropylène (PP) est un thermoplastique résistant à l'abrasion et capable d'absorber les chocs, tout en étant pourvu d'une relative rigidité et flexibilité.

Il présente comme inconvénients une faible résistance aux températures et une sensibilité aux rayonnements UV.

#### 4.1.8 Matériaux de support (PVA et HIPS)

Les supports d'impression destinés à disparaître sont constitués de plastiques solubles. Les plus employés actuellement sont le HIPS (Polystyrène Haut Impact) et le PVA (Alcool Polyvinylique) que l'on peut respectivement dissoudre avec du d-limonène et de l'eau.

## 4.2 Métaux

### 4.2.1 Acier inoxydable

L'acier inoxydable, couramment appelé acier inox ou inox, est un alliage métallique ferreux. Il contient plus de 50 % de fer, un minimum de 10,5 % de chrome et un maximum de 1,2 % de carbone. Sa grande résistance à la corrosion est sa principale caractéristique.

Il offre en plus de bonnes propriétés mécaniques (module d'Young élevé, grande ténacité, bonne tenue en fatigue), et une bonne biocompatibilité. Il est utilisé dans la fabrication de prothèses de hanches, de prothèses dentaires, de plaques de renforts vissées à l'os.

### 4.2.2 Titane

Le titane est un métal présentant un excellent compromis entre solidité et poids, une grande résistance à la corrosion et une bonne biocompatibilité.

Comme pour l'aluminium, les alliages de titane présentent des propriétés mécaniques et chimiques améliorées (ex : le TA6V).

L'impression 3D rend plus facile la fabrication des pièces en titane et évite les impuretés obtenues avec les techniques traditionnelles lors de la phase de soudure. Par contre, le coût de ce matériau est plus élevé que celui de l'acier.

Le titane et ses alliages sont employés dans la fabrication de prothèses en orthopédie (prothèses de hanches, plaques et vis...), en odontologie (implants dentaires) et en cardiologie (valves cardiaques...).

### 4.2.3 Cobalt-chrome

Imprimées avec la technique EBM et DMLS, les pièces en alliages du cobalt sont de meilleure qualité que celles obtenues avec les méthodes de production traditionnelles comme le moulage à la cire perdue.

Les alliages cobalt-chrome (par exemple : CoCrMo), sont très utilisés en médecine pour la fabrication des prothèses orthopédiques et odontologiques grâce à leur rigidité et leur résistance à l'usure et à la corrosion.

### 4.3 Céramiques (15)

Les céramiques sont des matériaux inorganiques, non métalliques, obtenus par l'action de fortes températures. Il s'agit en général d'oxydes métalliques, et plus généralement de métaux oxydés, mais pas uniquement. Les céramiques ont en général une structure cristalline, parfois associée à une phase amorphe. Lorsque la majorité est amorphe, on parle de vitrocéramique ; lorsque la totalité est amorphe, on parle de verre.

Les céramiques peuvent être classées selon leur application :

- Céramiques traditionnelles, à usage alimentaire, pour le bâtiment ou l'ornementation : poterie, vaisselle, faïence, porcelaine, carrelage, briques, tuile ;
- Céramiques techniques ou industrielles : céramiques électroniques, céramiques réfractaires, pour applications thermiques, céramiques structurales pour les applications mécaniques et l'usinage (céramiques abrasives (polissage), outils de coupe (plaquette de carbure))...

Les céramiques peuvent être classées selon leur mode d'élaboration et la forme finale :

- Produits façonnés : pièce livrée sous sa forme définitive (pièce frittée sous pression, pièce électrofondue) ;
- Produits non façonnés (PNF) :
  - Produit livré sous la forme de mortier destiné à être coulé ou projeté puis « cuit » sur place,
  - Projection thermique de céramique pour revêtir une pièce.

Les céramiques peuvent être classées selon leur composition chimique :

- Monolithiques :
  - Oxydes :
    - Produits siliceux ( $\text{SiO}_2$ ),
    - Produits alumineux, avec 30 à 100 % d'alumine ( $\text{Al}_2\text{O}_3$ ) :
    - Aluminosilicates (argile, mullite),
    - Alumine-zircone-silice (AZS),
    - Alumine-oxyde de chrome-silice (ACS),
    - Alumine-oxyde de chrome-zircone-silice (ACZS),
    - Haute teneur en alumine,
    - Produits basiques, à base de magnésie (MgO),
    - Produits spéciaux : zircone ( $\text{ZrO}_2$ ), Y-TZP (yttrium stabilized tetragonal zirconia polycrystals) ;
  - Non-oxydes : carbures, nitrures, borures ;
- Composites : matrice céramique à renfort céramique, par exemple par de la zircone (ZTA, zirconia toughened alumina, Mg-PSZ, magnesia partially stabilized zirconia), ou matrice céramique à renfort métallique (cermet).

Elles offrent les propriétés suivantes :

- Une dureté élevée (la plupart rayent le verre),
- Une forte résistance à l'usure,
- Une inertie chimique due à des liaisons chimiques fortes,
- Une isolation thermique et électrique,
- Une température de fusion élevée.

Elles présentent une certaine fragilité et une faible résistance aux chocs (faible résilience, faible ténacité).

Les objets céramiques peuvent être imprimés grâce à :

- La technique du frittage sélectif par laser (SLS), à partir d'une poudre sèche préalablement comprimée, ou par solidification du matériau en état liquide, processus ressemblant à la technique FDM avec une tête d'impression modifiée.
- Le procédé SLA avec de la résine liquide associée à de la céramique.

Les céramiques sont utilisées dans la fabrication d'implants dentaires, de couronnes, de bridges céramo-métalliques et de têtes des prothèses de hanches totales.



## 5 Applications de l'impression 3D dans le domaine médical

L'impression 3D connaît un véritable essor dans le champ de la santé avec des applications possibles dans trois domaines principaux :

- Le prototypage rapide et la fabrication de dispositifs médicaux, d'implants, de prothèses, d'exosquelettes personnalisés,
- La réalisation de maquettes d'organes ou d'os à taille réelle pour l'entraînement des chirurgiens avant une opération,
- L'impression de tissus et d'organes biologiques, encore appelé « bio-impression ».

Les matériaux (métaux, plastiques, céramiques...) utilisés dans l'impression 3D sont choisis pour leur biocompatibilité et leurs propriétés fonctionnelles (résistance mécanique, porosité...).

L'impression 3D apporte un certain nombre d'avantages par rapport à des méthodes plus classiques de fabrication :

- La fabrication d'objets variés, complexes ou très petits (échelles macro et nanoscopiques) avec une forte personnalisation, à bas coût, adaptables selon le patient ;
- La fabrication avec peu de déchets ;
- La production locale, à la demande, en volumes réduits, proche des lieux de consommation.

Cependant, il reste des limites à surmonter :

- La production non compétitive de grands volumes ;
- La variété encore limitée des matériaux utilisés pour les impressions ;
- L'impression complexe d'objets de grande taille ;
- La qualité et la durabilité limitées des objets imprimés.

## 5.1 Réalisation de maquettes pour préparer des interventions chirurgicales

L'imagerie médicale (scanner, échographie, IRM, tomographie) permet de prendre des clichés du patient, qui sont ensuite retouchés numériquement pour constituer des images en trois dimensions. L'imprimante 3D ainsi programmée aligne ensuite des couches de divers matériaux pour reconstituer l'objet. Ces maquettes d'organes ou d'éléments du corps humain sont utilisées par les étudiants et les chirurgiens pour s'exercer à des gestes nouveaux ou difficiles, notamment chez les patients à l'anatomie particulière.

L'élaboration d'une maquette d'un cœur d'un nouveau-né atteint de malformations cardiaques rarissimes a permis à un chirurgien américain de s'entraîner avant l'intervention (16) (Figure 10).

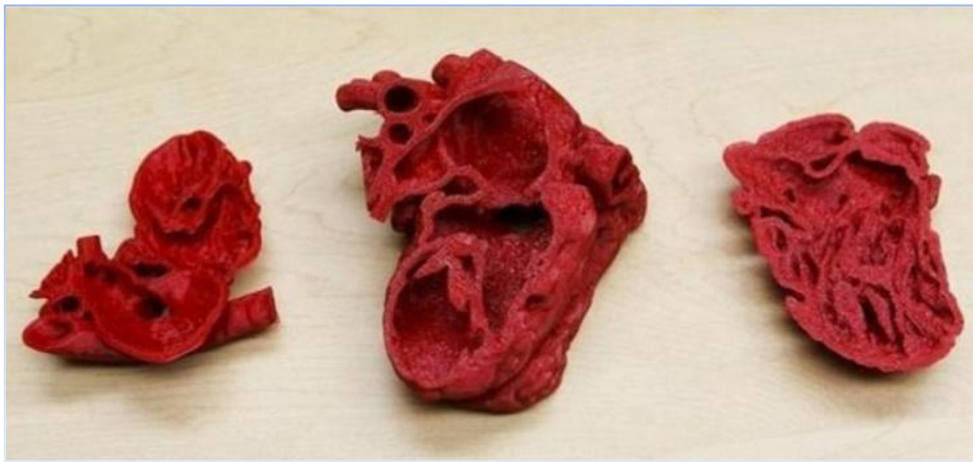


Figure 10 : Maquette de cœur atteint de malformations par impression 3D (16). L'élaboration d'une maquette d'un cœur d'un nouveau-né atteint de malformations cardiaques rarissimes a permis à un chirurgien américain de s'entraîner avant l'intervention.

La reproduction d'une tumeur (neuroblastome) a permis à des chirurgiens espagnols de s'entraîner avant une opération difficile du fait de sa localisation proche de vaisseaux sanguins et artères, (18), (Figure 11).

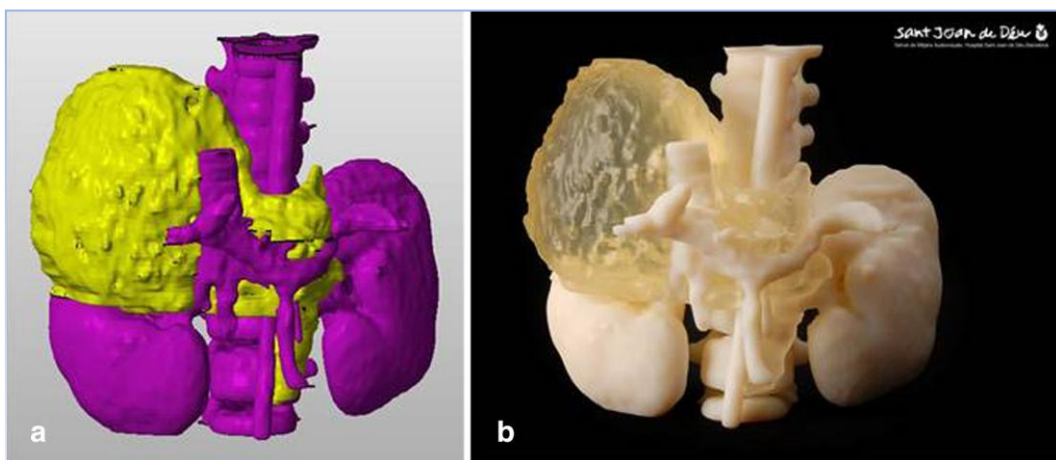


Figure 11 : a : Reconstruction virtuelle 3D de la tumeur (en jaune) grâce à la fusion des images de tomodensitométrie et d'IRM. b : Prototype imprimé en 3D. La tumeur est représentée avec une consistance semi-transparente. La reproduction

d'une tumeur (neuroblastome) a permis à des chirurgiens espagnols de s'entraîner avant une opération difficile du fait de sa localisation proche de vaisseaux sanguins et artères (18).

Un kit d'anatomie par impression 3D a été fabriqué pour la formation médicale des étudiants, en remplacement de cadavres humains coûteux et difficiles à obtenir.

Le Centre d'éducation en anatomie humaine (CHAE) de l'université de Monash en Australie a développé une collection de modèles anatomiques imprimés en 3D, entièrement colorés, créés à partir de scanners CT et laser de spécimens réels. L'impression 3D capture les détails réalistes d'un spécimen disséqué d'une manière que les techniques traditionnelles de moulage et de moulage ne permettent pas. De plus, les capacités de l'imprimante 3D couleur permettent la production rapide de modèles dans un format similaire au "manuel 3D" (19), (20), (Figure 12).

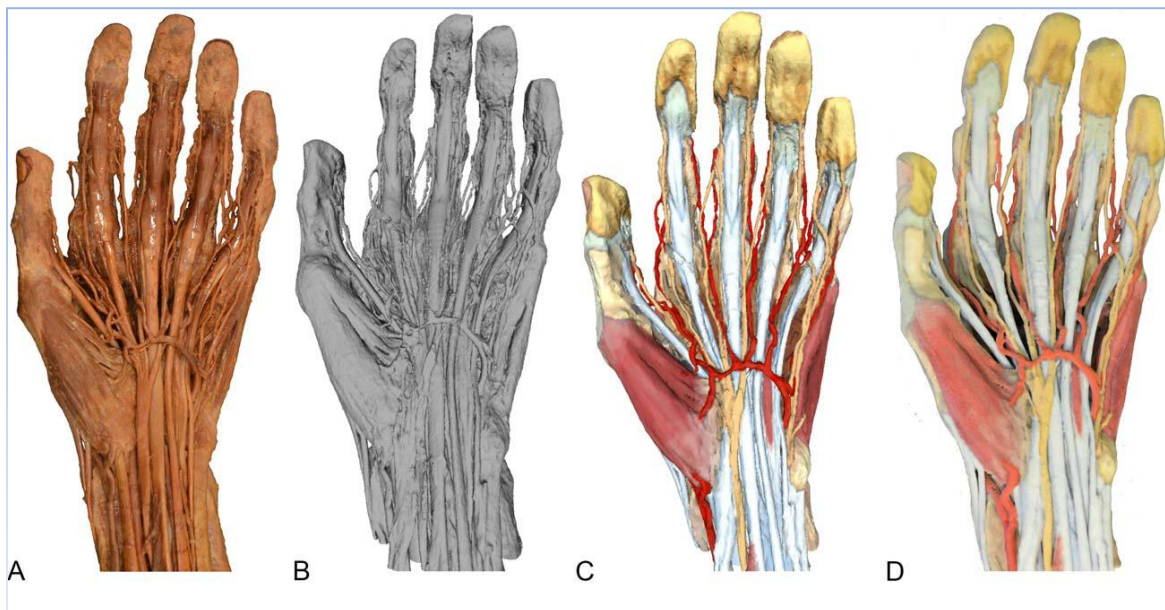


Figure 12 : Dissection d'une main et d'un poignet avec des images 3D et un modèle imprimé en 3D. (A) Image de la dissection scanographiée de la main et du poignet; (B) L'image d'ordinateur 3D est construite à partir des données du scanner CT en utilisant un logiciel de traitement d'image, qui crée un fichier de stéréolithographie (.STL); (C) Le scanner ne fournissant pas d'informations sur la couleur, des couleurs anatomiquement réalistes peuvent être ajoutées; (D) Le fichier STL coloré peut ensuite être imprimé en couleur comme une copie 3D de la dissection originale (19).

Le service de chirurgie maxillo-faciale du CHU de Dijon a acquis une imprimante 3D pour réaliser des répliques d'une partie ou de la totalité des crânes des patients. Les plaques en titane utilisées dans les processus de reconstruction faciale sont ajustées sur cette reproduction, pour être ensuite implantées sur les vrais crânes des patients. Grâce à l'impression 3D, le modelage de ces plaques s'effectue avant l'opération, diminuant la durée d'intervention de trente à quarante minutes (21).

## 5.2 Dispositifs médicaux et prothèses

L'impression 3D permet la réalisation sur mesure à partir des caractéristiques anatomiques du patient obtenues par imagerie médicale.

L'équipe UMR CNRS 5510 (L. Gremillard, E. Camposilvan, V. Garnier, J. Chevalier, G. Aulagner) a montré la faisabilité de fabriquer des composants céramiques de forme, de composition et/ou d'architecture complexe à partir de poudres en utilisant une méthode fabrication additive basée sur l'extrusion et une consolidation par frittage micro-ondes. Elle a étudié :

- Les stratégies de préparation des pâtes (composition et rhéologie),
- Les conditions d'impression 3D pour fabriquer des objets massifs d'abord monomatériaux puis bimatériaux avec des formes simples type cylindrique ou conique jusqu'à des formes plus complexes,
- Les meilleures conditions de séchage et de déliantage des objets imprimés,
- Les caractéristiques dimensionnelles et microstructurales (composition, densité ...) des objets au cours de nos étapes de fabrication.

Elle a réussi à imprimer des implants osseux et des prothèses dentaires (Figure 13) avec les mêmes propriétés que ceux fabriqués avec les techniques conventionnelles mais avec les avantages de l'impression 3D (architecture et porosité contrôlées, impression multimatériau, fabrication sur-mesure...) (22).

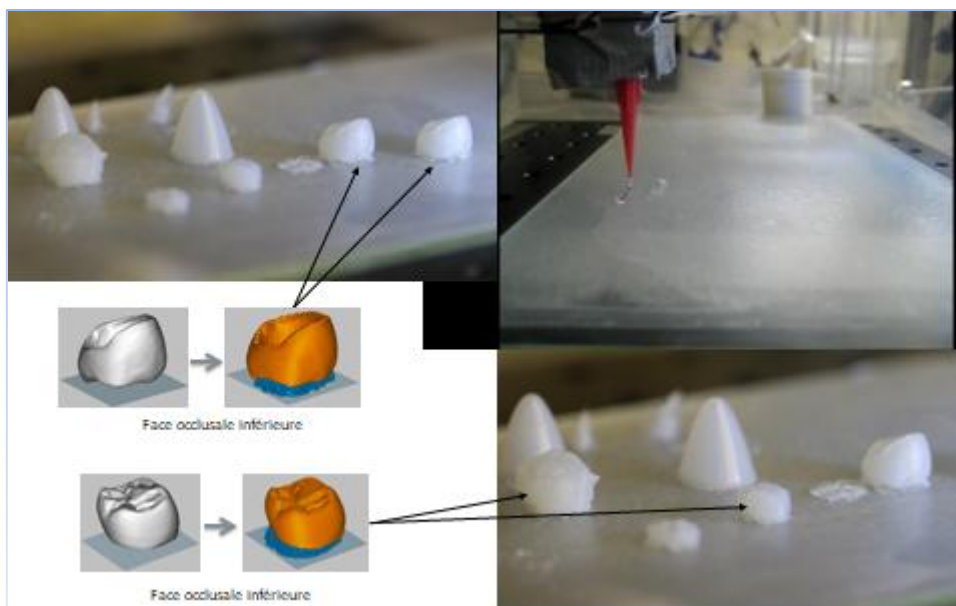


Figure 13 : Implants dentaires réalisés par une méthode fabrication additive basée sur l'extrusion et une consolidation par frittage micro-ondes (22). L'équipe UMR CNRS 5510 du Pr. Jérôme Chevalier et du Pr. Gilles Aulagner a montré la faisabilité de fabriquer des composants céramiques de forme, composition et/ou architecture complexe à partir de poudres en utilisant une méthode fabrication additive basée sur l'extrusion et une consolidation par frittage micro-ondes. Elle a réussi à imprimer des implants osseux et des prothèses dentaires avec les mêmes propriétés que ceux fabriqués avec les techniques conventionnelles mais avec les avantages de l'impression 3D (architecture et porosité contrôlées, impression multimatériau, fabrication sur-mesure...).

Une mandibule de mâchoire en titane fabriquée par impression 3D et recouverte d'une couche d'hydroxyapatite biocompatible a été implantée chez une patiente présentant une grave infection de la mâchoire, en 2012 (23) (Figure 14).



Figure 14 : Mandibule de mâchoire réalisée par impression 3D (23). Une mandibule de mâchoire en titane fabriquée par impression 3D et recouverte d'une couche d'hydroxyapatite biocompatible a été implantée chez une patiente présentant une grave infection de la mâchoire, en 2012.

La Food & Drug Administration a autorisé la mise sur le marché d'un implant crânien en polyéther obtenu par impression 3D pour remplacer 75% du crâne d'un patient américain (24) (Figure 15).



Figure 15 : Implant crânien réalisé par impression 3D (24). La Food & Drug Administration a autorisé la mise sur le marché d'un implant crânien en polyéther obtenu par impression 3D pour remplacer 75% du crâne d'un patient américain.

Une société d'impression 3D et un chirurgien de Limoges ont mis au point des prothèses crâniennes ostéoconductrices en céramique, imprimées sur-mesure en 48h et permettant de réduire les risques infectieux chez les patients présentant un défaut osseux (25), (Figure 16).



Figure 16 : prothèse présentant des centaines de micro-trous en périphérie, produit par impression 3D (25). Une société d'impression 3D et un chirurgien de Limoges ont mis un point des prothèses crâniennes ostéoconductrices en céramique, imprimées sur-mesure en 48h permettant de réduire les risques infectieux chez les patients présentant un défaut osseux.

Un implant vertébral réalisé en impression 3D a été posé par le Docteur Vincent Fièrè, à l'hôpital Jean Mermoz de Lyon, centre de référence dans le diagnostic des déformations de la colonne vertébrale et leur traitement chirurgical (26), (27), (Figure 17).

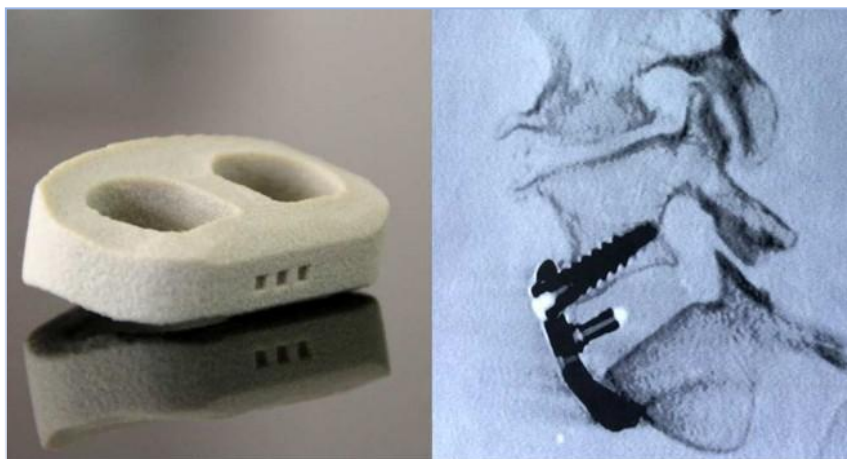


Figure 17 : Implant vertébral obtenu par impression 3D (26). Un implant vertébral réalisé en impression 3D a été posé par le Docteur Vincent Fièrè, à l'hôpital Jean Mermoz de Lyon, centre de référence dans le diagnostic des déformations de la colonne vertébrale et leur traitement chirurgical.

Une équipe de chirurgiens néerlandais a implanté un crâne entièrement fabriqué par impression 3D chez une jeune femme souffrant d'une maladie rare qui provoquait un épaississement progressif de son crâne. Ce dernier avait atteint une épaisseur de 5 cm (contre en moyenne 1,5 cm) et la compression de son cerveau commençait à endommager ses fonctions cérébrales (maux de tête, perte de la vue...) (28), (Figure 18).



Figure 18 : Crâne fabriqué par impression 3D (28). Une équipe de chirurgiens néerlandais a implanté un crâne entièrement fabriqué par impression 3D chez une jeune femme souffrant d'une maladie rare qui provoquait un épaississement progressif de son crâne.

Des médecins américains ont implanté des prothèses en polymère biodégradable (polycaprolactone) créées par impression 3D, chez trois bébés américains atteints d'une forme sévère de trachéomalacie, une maladie se caractérisant par la flaccidité du cartilage de support trachéal qui conduit à un effondrement de la trachée (29), (Figure 19).

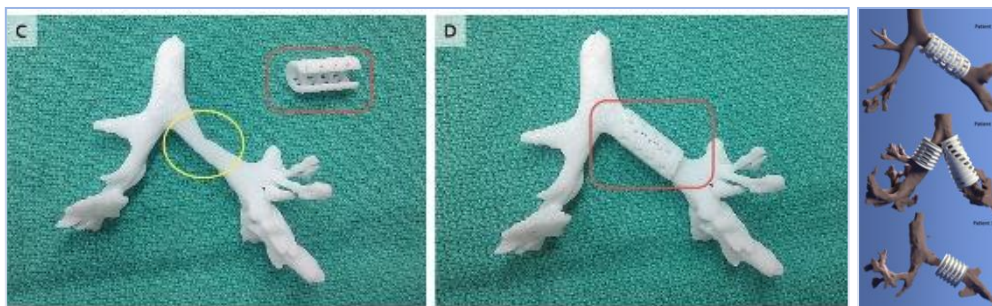


Figure 19 : Trachées fabriquées par impression 3D (29). Des médecins américains ont implanté des prothèses en polymère biodégradable (polycaprolactone) créées par impression 3D, chez trois bébés américains atteints d'une forme sévère de trachéomalacie, une maladie se caractérisant par la flaccidité du cartilage de support trachéal qui conduit à un effondrement de la trachée.

Des ingénieurs et des neurobiologistes américains de l'Université du Minnesota, de l'Université de Princeton du Maryland, de l'Université de John Hopkins et Virginia Tech ont imprimé des implants en silicone pour servir de « tuteurs » à l'intérieur desquels les nerfs sectionnés peuvent repousser, grâce à des molécules présentes sur leurs parois stimulant la croissance des neurones (30), (Figure 20).



Figure 20 : Un chemin imprimé en 3D pour la régénération des nerfs, implanté chez un rat, lui a permis de récupérer la capacité de marcher après 10 à 12 semaines (30).

La société automobile BMW expérimente l'utilisation de l'impression 3D pour fabriquer des prothèses ergonomiques pour ses ouvriers (coques en polyuréthane pour protéger le pouce), dans son usine de Munich, afin d'éviter aux salariés effectuant des gestes répétitifs de contracter des troubles musculo-squelettiques (31).

La société américaine Invisalign fabrique plus de 50 000 appareils dentaires ou gouttières, par jour en ayant recours l'impression 3D (32), (Figure 21).



Figure 21 : Gouttière fabriquée par impression 3D (32). La société américaine Invisalign fabrique plus de 50 000 appareils dentaires ou gouttières, par jour en ayant recours l'impression 3D.



En France, la Coopérative Technologies Dentaires utilise la technologie de fusion directe de métal par laser métal pour créer des prothèses dentaires en moins de 24 heures (33), (Figure 22).



Figure 22 : Prothèses dentaires réalisées par la technologie de fusion directe de métal (33). En France, la Coopérative Technologies Dentaires utilise la technologie de fusion directe de métal par laser métal pour créer des prothèses dentaires en moins de 24 heures.

Plusieurs sociétés utilisent la technologie de l'impression 3D pour réaliser des prothèses de main adaptées à leurs utilisateurs.

L'américain Easton LaChapelle a développé une prothèse de main imprimée en 3D à un faible coût après la rencontre avec une fillette de 7 ans à une foire scientifique dont le bras prothétique coûtait 80 000 dollars. Il a posté les plans en open source sur internet pour que quiconque puisse les utiliser et/ou les modifier (34), (Figure 23).



Figure 23 : L'américain Easton LaChapelle a développé une prothèse de main imprimée en 3D à un coût abordable après la rencontre avec une fillette de 7 ans à une foire scientifique dont le bras prothétique coûtait 80 000 \$. Il a posté les plans en open source sur internet pour que quiconque puisse les utiliser et/ou les modifier (34).

La communauté e-NABLE rassemble plus de 5000 volontaires qui conçoivent, fabriquent et donnent des mains et des bras imprimés en 3D pour des enfants (35). Avec l'aide de cette communauté, un petit garçon de 6 ans a bénéficié d'une prothèse de main droite imprimée en 3D avec un fonctionnement assez rudimentaire mais de faible coût (50 à 200 €) (36), (Figure 24).



Figure 24 : Prothèse de main réalisée par impression 3D (36). En août 2015, un petit garçon de 6 ans a bénéficié d'une prothèse de main droite imprimée en 3D avec un fonctionnement assez rudimentaire mais de faible coût (50 à 200 €).

La start-up britannique Open Bionics (37), fondée en 2014, développe et fabrique des mains bioniques à faibles coûts pour les amputés en utilisant la technologie d'impression 3D. Son modèle « Ada Hand » (38) (Figure 25) coûte 500 dollars, ce qui est abordable pour une prothèse robotique contrôlée par détection de la tension des muscles et permettant de manipuler les doigts séparément (surtout l'index et le pouce). Ce concept innovant permet aux amputés de trouver une solution à faible coût pour réaliser quelques tâches de la vie quotidienne (saisie d'objets en particulier). Les designs de prothèses d'Open Bionics sont accessibles à tous en source libre afin que tout détenteur d'une imprimante 3D puisse aussi créer son propre bras bionique.



Figure 25 : La start-up britannique Open Bionics (37), fondée en 2014, développe et fabrique des mains bioniques à faibles coûts pour les amputés en utilisant la technologie d'impression 3D. Son modèle « Ada Hand » (38) coûte 500 dollars, ce qui est abordable pour une prothèse robotique contrôlée par détection de la tension des muscles et permettant de manipuler les doigts séparément (surtout l'index et le pouce). Ce concept innovant permet aux amputés de trouver une solution à faible coût pour réaliser quelques tâches de la vie quotidienne (saisie d'objets en particulier). Les designs de prothèses d'Open Bionics sont accessibles à tous en source libre afin que tout détenteur d'une imprimante 3D puisse aussi créer son propre bras bionique.

La compagnie NotImpossible Labs (39) avec son projet Daniel propose des prothèses simples et à faibles coûts, en utilisant des imprimantes 3D grand public pour aider les victimes de la guerre au Soudan (Figure 26). Elle fournit gratuitement le design open-source, dans l'espoir que les amputés du monde entier puissent en bénéficier. Les bras prothétiques coûtent environ 100 dollars à produire et peuvent être imprimés en environ six heures. Ils ne permettent pas de réaliser toutes les actions des membres qu'ils remplacent : le contrôle des doigts n'est pas précis, ils ne permettent pas de soulever de lourdes charges et des attachements spéciaux sont nécessaires pour des tâches spécifiques telles que la tenue d'ustensiles. À l'avenir, des versions affinées du design pourraient améliorer leurs fonctionnalités. Cependant, ils permettent de restaurer une grande partie de l'indépendance que les amputés ont perdue.



Figure 26 : La compagnie NotImpossible Labs (39) propose des prothèses simples et à faible coût, en utilisant des imprimantes 3D grand public pour aider les victimes de la guerre au Soudan.

### 5.3 Impression de médicaments (40), (41), (42)

L'impression 3D est utilisée dans le domaine de la galénique des médicaments, notamment pour créer des comprimés « ultrasolubles ».

En 2015, la FDA, l'agence américaine des produits alimentaires et médicamenteux, a autorisé la société Aprelia Pharmaceuticals basée dans l'Ohio (Etats-Unis) à commercialiser le médicament antiépileptique Spritam® (lévétiracétam), fabriqué par impression 3D (Figure 27). Cette technologie permet de fabriquer un comprimé plus poreux se dissolvant plus rapidement dans l'eau.



Figure 27 : Comprimés de Spritam® (43). En 2015, la FDA, l'agence américaine des produits alimentaires et médicamenteux, a autorisé la société Aprelia Pharmaceuticals basée dans l'Ohio (Etats-Unis) à commercialiser le médicament antiépileptique Spritam® (lévétiracétam), fabriqué par impression 3D (Figure 24). Cette technologie permet de fabriquer un comprimé plus poreux se dissolvant plus rapidement dans l'eau.

Une autre application de cette technologie pourrait être la création de médicaments sur mesure avec un dosage en principe actif adapté au patient.

## 6 Ingénierie tissulaire et bio-impression

### 6.1 Ingénierie tissulaire

#### 6.1.1 Définition et concept général

L'ingénierie tissulaire vise à reproduire un tissu artificiel avec le microenvironnement spécifique à chaque tissu grâce à des cellules, des facteurs de croissance, le plus souvent une matrice organique ou inorganique, appelée « scaffold ».

Les étapes traditionnelles de l'ingénierie tissulaire « basée sur le scaffold » comprennent :

- Le prélèvement de cellules chez le patient.
- Leur mise en culture avec éventuellement une étape de différenciation.
- L'ensemencement des cellules sur un « scaffold » (ou échafaudage), matériau poreux biodégradable dont les propriétés sont choisies en fonction du tissu à reconstruire.
- La culture des cellules sur l'échafaudage préférentiellement dans des conditions dynamiques (bioréacteur), afin de favoriser la pénétration des nutriments et les échanges gazeux, au sein du biomatériau. A cette étape, des facteurs de croissance et de différenciation peuvent être ajoutés pour favoriser la croissance tissulaire.
- La réimplantation du tissu chez le patient, après un temps de maturation suffisant pour acquérir ses fonctionnalités et s'intégrer complètement au corps.

Le « scaffold » doit remplir plusieurs fonctions :

- Favoriser l'adhésion et la prolifération cellulaire en servant de substrat solide ;
- Reproduire la forme spécifique de l'organe et la maintenir dans le temps ;
- Favoriser la diffusion de facteurs de migration, la prolifération et la différenciation pour les cellules souches environnantes ;
- Permettre l'ensemencement cellulaire et la mise en place d'une vascularisation grâce à sa structure poreuse ;
- Posséder des propriétés mécaniques suffisantes pour supporter la fonction du tissu ;
- Se résorber en parallèle de la reconstruction tissulaire pour maintenir les propriétés mécaniques du tissu.

Le « scaffold » peut être fabriqué à partir des polymères d'origine naturelle tels que la gélatine, le collagène, l'acide hyaluronique, et l'alginate, ou des polymères synthétiques tels que le polycaprolactone (PCL), le polyacide lactique (PLA), le polyacide glycolique (PGA), et le polylactic-co-glycolic acide (PLGA).

Le « scaffold » offre un support en trois dimensions (3D) sur lequel les cellules peuvent adhérer, proliférer, et se développer avant qu'elles élaborent leur propre matrice extracellulaire pour recréer un tissu mature avec des propriétés comparables à leurs homologues natifs.

Le phénotype des cellulesensemencées peut être orienté dans le « scaffold » en appliquant une combinaison de différents stimuli biologiques et physiques, comme des facteurs de croissance, des contraintes mécaniques (cisaillement), ou des courants électriques.

### 6.1.2 Champs d'application actuels et limites de l'ingénierie tissulaire basée sur le « scaffold » (44), (45)

L'ingénierie tissulaire a déjà permis de fournir des tissus artificiels utilisés en clinique chez l'homme pour la peau, les gros vaisseaux ou la vessie. D'autres applications récentes sont en cours de mise au point, notamment des reproductions de tissus cornéens et cardiaques.

La majorité des travaux d'ingénierie tissulaire actuels est basée sur l'utilisation d'un « scaffold » solide biodégradable, qui estensemencé avec des cellules et éventuellement des facteurs de croissance. De nombreuses méthodes ont été décrites pour favoriser la pénétration des cellules au sein du matériau comme l'utilisation de bioréacteurs ou encore la modification de l'architecture des « scaffolds ». Ces méthodes ne sont pas toujours efficaces et il est difficile de contrôler précisément la distribution spatiale et quantitative des éléments biologiquesensemencés sur le matériau, notamment lorsque plusieurs types cellulaires et biomolécules sont utilisés dans une même structure.

Des tissus ou organes avec une microstructure plus complexe ne peuvent donc pas être fabriqués avec les approches conventionnelles basées sur le « scaffold » en raison des limites suivantes :

- L'étape d'ensemencement cellulaire *in vitro* dans les « scaffolds » n'est pas complètement maîtrisée. Plusieurs semaines ou plusieurs mois de maturation sont souvent nécessaires pour obtenir la cellularisation d'un matériau avant son implantation. Bien souvent, seule la partie externe du scaffold est colonisée par les cellules, ce qui limite l'efficacité de la reconstruction. Les méthodes conventionnelles basées sur le « scaffold » ne permettent pas de contrôler précisément la position et la densité des cellules dans le matériau (Figure 21).
- En cas de réimplantation, la présence de vaisseaux est indispensable au sein des tissus et des organes artificiels afin d'apporter aux cellules les nutriments et l'oxygène et pour éliminer les déchets du métabolisme. Ainsi, à partir de quelques centaines de  $\mu\text{m}$  d'épaisseur, une vascularisation doit être établie pour favoriser la maturation du tissu et son intégration dans l'organisme hôte. La mise en place d'une vascularisation n'est pas résolue actuellement pour des tissus volumineux (Figure 28).

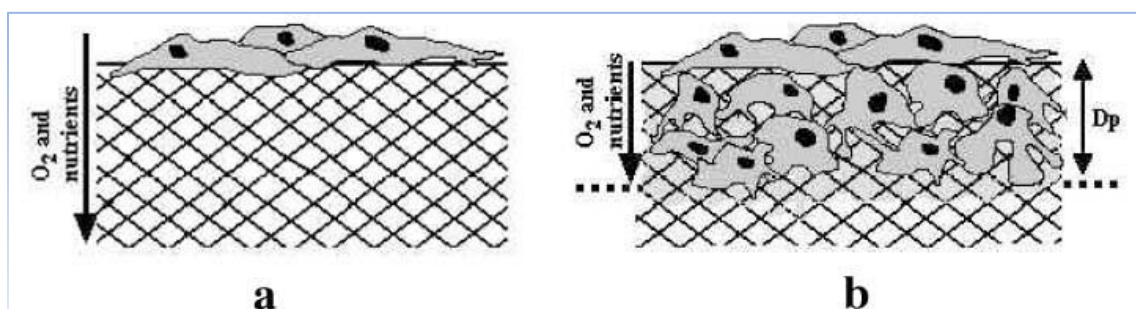


Figure 28 : La colonisation cellulaire dans les matériaux macro-poreux est limitée par la diffusion de l'oxygène et des nutriments au sein du matériau (44). Ainsi, à partir de quelques centaines de  $\mu\text{m}$  d'épaisseur, une vascularisation doit être établie pour favoriser la maturation du tissu et son intégration dans l'organisme hôte. La mise en place d'une vascularisation n'est pas résolue actuellement pour des tissus volumineux.

L'ingénierie tissulaire modulaire vise à imiter les caractéristiques de la microstructure des tissus et organes natifs. Dans cette approche, un tissu est divisé en blocs de construction fonctionnels de base, assemblés unité par unité dans des structures biomimétiques plus grandes.

## 6.2 Bio-impression

### 6.2.1 Principe de la bio-impression

La bio-impression consiste à imprimer couche par couche des éléments biologiques vivants (cellules) ou inertes (matrice extracellulaire...) en utilisant les principes de l'impression 3D. L'objectif est de fabriquer des tissus biologiques vivants, en suivant un agencement défini par ordinateur.

La bio-impression s'est développée en réponse aux défis de l'ingénierie tissulaire qui a pour but de stimuler la régénération de tissus déficients ou de créer des substituts pour restaurer, maintenir et améliorer la fonction tissulaire.

Parmi les différentes approches, la technologie de bio-impression 3D développée récemment promet de combler l'écart entre les constructions artificielles de l'ingénierie tissulaire et les tissus natifs. La bio-impression 3D offre une polyvalence sans précédent, la capacité de produire des tissus alliant des biomatériaux avec un contrôle précis de la distribution spatiale, une meilleure reproductibilité.

La fabrication d'un tissu biologique par bio-impression 3D se décompose en plusieurs étapes :

- L'étude de l'organe ou du tissu à reproduire ;
- La conception assistée par ordinateur de l'architecture du tissu biologique au cours de laquelle l'organisation spatiale de l'ensemble des constituants des tissus est définie (en s'inspirant par exemple de l'architecture des organes et tissus observée par imagerie médicale ou microscopie cellulaire) ;
- La programmation des paramètres d'impression des encres (contenant les cellules), permettant notamment de définir la résolution ;
- L'impression couche par couche des tissus biologiques à l'aide d'automates qui reproduisent les motifs conçus par ordinateur en déposant des microgouttelettes d'encre biologique,
- La maturation du tissu imprimé qui permet aux cellules de s'auto-organiser et d'interagir pour faire émerger des fonctions biologiques spécifiques. Cette étape est appelée la 4<sup>ème</sup> dimension.

Les technologies actuelles de bio-impression 3D reposent sur trois approches :

- L'approche indirecte avec impression d'un « scaffold » biodégradable ou non, servant d'échafaudage pour la construction tissulaire (figure 29),
- L'approche directe avec impression d'une bio-encre composée de cellules et de biomatériaux sans avoir recours à un « scaffold » (figure 30),
- Une combinaison des deux premières avec impression concomitante des cellules et du « scaffold » pour réaliser des structures complexes, notamment vascularisés (figure 31).

Il est important de noter que soumises à des facteurs chimiques ou biologiques ou des contraintes appropriés, de nombreuses cellules possèdent la capacité de reproduire des structures de tissus mimétiques. Par exemple, les cellules endothéliales peuvent s'assembler en structures capillaires et les hépatocytes peuvent former des canalicules biliaires. Par conséquent, toutes les caractéristiques d'un tissu peuvent ne pas avoir besoin d'être imprimées. Des échafaudages imprimés en 3D sont en mesure de guider la construction cellulaire. Les cellules elles-mêmes sont capables de s'organiser dans des structures plus ordonnées rappelant le tissu physiologique (46).

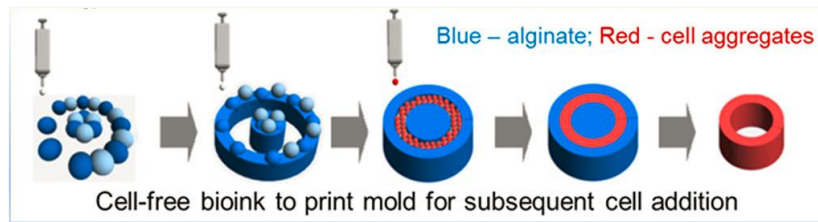


Figure 29 : Approche indirecte avec impression d'un « scaffold » biodégradable ou non, servant d'échafaudage pour la construction tissulaire (33). Un scaffold à base d'alginate sans cellule (en bleu) est imprimé pour servir d'échafaudage pour la bioimpression d'un cylindre cellulaire évidé (en rouge).

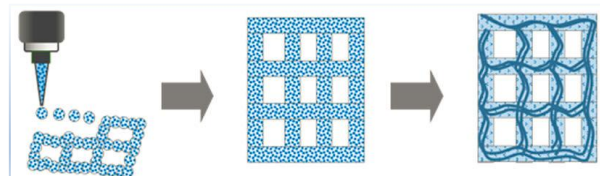


Figure 30 : Approche directe avec impression d'une bio-encre composée de cellules et d'un gel sans avoir recours à un « scaffold » (33). La structure cellulaire est directement imprimée sans « scaffold ». Les cellules s'organisent suivant le schéma d'impression.

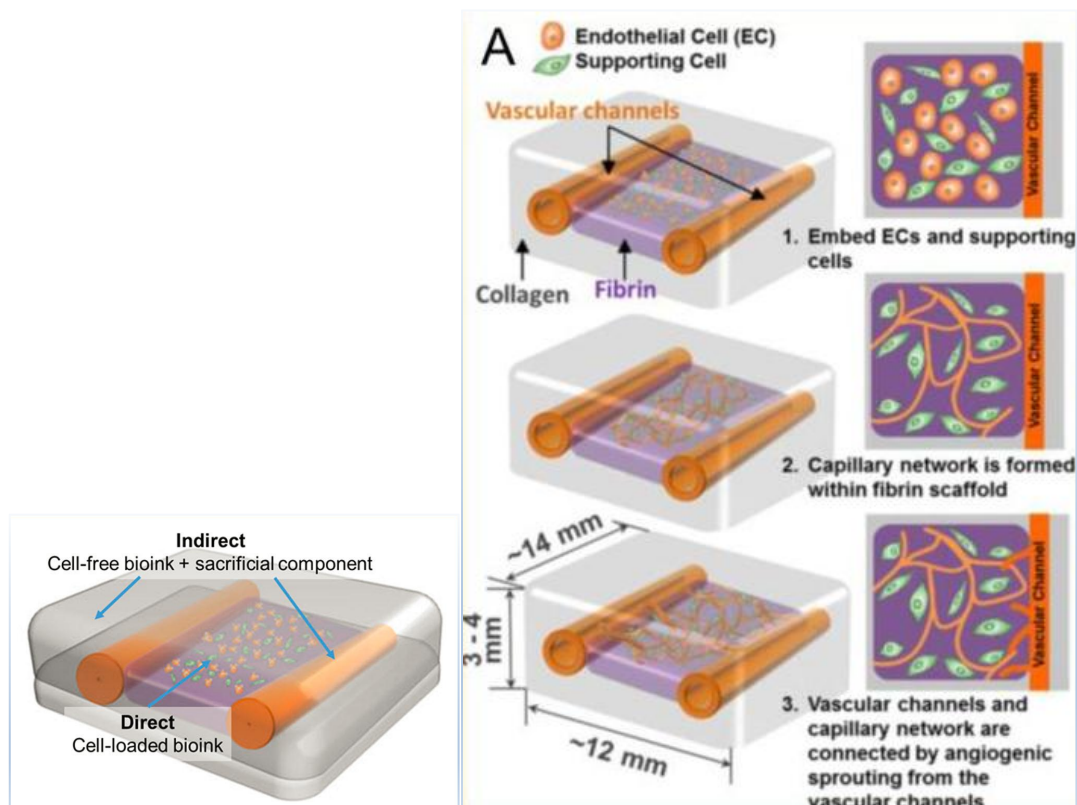


Figure 31 : Combinaison de deux premières approches pour réaliser des structures complexes, notamment vascularisées (33). Les deux approches sont combinées pour réaliser des structures plus complexes (comme par exemple un système vasculaire). L'approche indirecte consiste à imprimer la structure grise pour servir d'échafaudage à l'ensemble et l'intérieur des deux cylindres orange sans cellules pour former les lumières des futurs vaisseaux sanguins. L'approche directe repose sur le dépôt de cellules endothéliales et de cellules de support sur un « scaffold » de fibrine violet entre les deux cylindres orange. Ces cellules s'auto-assemblent en système capillaire, et s'anastomosent avec les deux vaisseaux sanguins.



## 6.2.2 Avantages de la bio-impression par rapport à la culture cellulaire et l'ingénierie tissulaire

Par rapport aux méthodes conventionnelles de culture cellulaire et d'ingénierie tissulaire, la bio-impression apporte de nouvelles possibilités techniques et opportunités de fabrication de tissus biologiques.

La bio-impression permet :

- La fabrication automatisée à l'aide d'un pilotage informatique avec une meilleure reproductibilité et standardisation des produits d'ingénierie tissulaire,
- La fabrication de structures tissulaires plus complexes (peau, cartilage, tissu hépatique, rein...) en contrôlant, à l'échelle cellulaire, l'organisation des différents constituants du tissu afin de mimer la physiologie humaine. Une culture de cellules reste bidimensionnelle et ne reproduit pas la structure d'un tissu vivant. La culture en 3D est possible dans des sphéroïdes de petite taille de l'ordre d'un demi-millimètre de diamètre, ou encore sur des matrices appelées « scaffolds ». Ces cultures 3D, si elles permettent de reproduire la complexité de certains tissus comme la peau, elles se limitent à des tissus simples et demandent des temps de culture très longs (49 jours minimum de culture 3D pour la peau). La bio-impression, qui construit un motif précis et couche par couche, permet de réduire ces temps de culture et de réaliser des structures de plus en plus complexes comme le rein.
- La fabrication sur mesure de tissus personnalisés.

## 6.2.3 Bio-encres, encres cellulaires ou Bioinks (47), (48)

### 6.2.3.1 Nature des bio-encres

Quelque soit sa nature, une bio encres doit répondre au cahier des charges suivant :

- Une biocompatibilité,
- Des propriétés mécaniques proches du tissu à reproduire,
- Une viscosité permettant le passage à travers la buse de bio-impression mais laissant la goutte bio-imprimée en place,
- Une distribution cellulaire homogène,
- Une certaine viabilité cellulaire post impression,
- Un processus de polymérisation adapté à la culture cellulaire,
- Une biodégradabilité (lors de l'apparition de la matrice extracellulaire),
- La stérilité.

Diverses bio-encres sont utilisés dans la bio-impression :

- Des encres cellulaires, notamment des hydrogels avec des cellules supplémentées ou non avec des facteurs de croissance et des protéines de structure ;
- Des biomatériaux, tels que des polymères ou des composants de la matrice extracellulaire obtenus à partir de tissus décellularisés, servant de matrice support ;
- Des micro-suppôts.

Des combinaisons entre différentes encres sont possibles.

Lorsque les bio-encre contiennent des cellules, ces dernières sont en forte densité car ils existent des pertes au moment de la bio-impression (volume mort dans l'imprimante, pertes lors du chauffage de la bio-encre ou liées aux contraintes de cisaillement à l'intérieur de la buse). Une étape d'amplification cellulaire dans des conditions classiques de culture est donc souvent nécessaire avant la bio-impression.

Les hydrogels à base de biopolymères naturels, tels que l'alginate, la gélatine, la collagène, la fibrine, l'acide hyaluronique, le chitosane, l'agarose, ainsi que de nombreux polymères synthétiques tels que PEG15, PEG21 et Pluronic, remplissent les conditions essentielles pour l'utilisation comme bio-encre, et sont donc les plus couramment utilisés.

### 6.2.3.2 *Choix de la nature des bio-encre en fonction de la technologie d'impression*

La sélection de la bio-encre est une étape clé d'une bio-impression réussie. Les bio-encre basées sur les biomatériaux naturels et synthétiques ont été développées pour offrir une biocompatibilité et des propriétés physiques appropriées, afin d'assurer l'imprimabilité et les fonctionnalités à long terme, après le dépôt.

Les matériaux les plus utilisés pour la bio-impression ont été comparés dans le tableau 2.

Le choix de la composition des bio-encre doit correspondre au tissu à reproduire mais aussi à la technologie d'impression.

Pour la bio-impression au jet d'encre et au laser, le choix de la bio-encre est limité car en général, ces deux technologies exigent des bio-encre liquides.

La bio-impression basée sur l'extrusion nécessite une bio-encre avec une certaine viscosité. La bio-encre doit posséder une viscosité adaptée pour permettre le passage dans la buse de la bio-imprimante et maintenir l'intégrité architecturale immédiatement après la bio-impression. Les biomatériaux appelés « rhéofluidifiants » tels que le poloxamère Pluronic, la gélatine, le polyéthylène glycol (PEG), ou leurs combinaisons avec d'autres hydrogels sont souvent utilisés comme bio-encre, car ils possèdent un comportement de type liquide sous forte contrainte de cisaillement au cours du processus d'extrusion, et ils retrouvent leur état de gel, une fois bio-imprimés, afin d'empêcher l'effondrement de la structure.

Les hydrogels sont les bio-encre les plus largement utilisées pour la bio-impression basée sur l'extrusion. Par exemple, les hydrogels avec une biodégradabilité limitée ou lente et des propriétés mécaniques élevées tels que les hydrogels basé sur du poly éthylène glycol (PEG), de l'alginate, de l'agarose et la méthylcellulose sont le plus souvent utilisés pour la bio-impression de cartilage. Les hydrogels bioactifs tels que la gélatine, le collagène, la fibrine et des peptides permettant l'adhésion cellulaire sont généralement employés pour la bio-impression cardiovasculaire.

Les cellules peuvent être préalablement cultivées sur des microsoutports offrant une surface spécifique élevée, un environnement bioactif pour l'adhésion et la prolifération cellulaire.

Les cellules peuvent être aussi encapsulées à l'intérieur de microporteurs (des microbilles plastiques recouvertes ou non de support physiologique), qui sont ensuite incorporés dans la bio-encre.

Des sphéroïdes de cellules peuvent être générés par des techniques de biofabrication comme la goutte suspendue, le micro-moulage, la microfluidique. Ils peuvent fusionner et générer rapidement des constructions biomimétiques et matures avec une population hétérogène de cellules. Cette technique permet, par exemple, la co-culture de cellules endothéliales, de cellules musculaires lisses, de fibroblastes, de cardiomyocytes et/ou d'autres types de cellules cardiovasculaires. Cependant, la génération et le chargement d'un grand nombre de sphéroïdes constituent un processus limitant son application. Les constructions avec des sphéroïdes cellulaires sans « scaffold » présentent des propriétés mécaniques faibles et nécessitent du temps pour leur remodelage et leur maturation.

Les bio-encre peuvent dériver de matrices extracellulaires décellularisées. La matrice de tissus natifs est d'abord décellularisée puis dissoute et concentrée en bio-encre pâteuses. Cette approche fournit des bio-encre plus proches des microenvironnements des tissus.

La stabilité à long terme des constructions de tissus bio-imprimées, dépend d'un mécanisme de réticulation secondaire pour stabiliser davantage la structure. Il existe deux mécanismes de réticulation générale :

- La réticulation physique par le biais d'interactions non covalentes telles que les transitions sol-gel induites thermiquement ou des interactions ioniques
- La réticulation chimique par la formation de nouvelles liaisons covalentes.

Les cellules doivent être en mesure de survivre aux contraintes de cisaillement élevées lors du processus de bio-impression, et de résister aux étapes de réticulation (par exemple, en présence de réactifs chimiques ou aux rayons UV). L'exposition de courte durée à des niveaux élevés de contraintes de cisaillement au cours de la procédure de bio-impression peut affecter immédiatement la viabilité des cellules et induire des altérations à long terme dans la prolifération et potentiellement dans les fonctionnalités cellulaires. Pour un certain type de cellule, un seuil spécifique de contraintes de cisaillement peut exister sans effet notable. Les cellules somatiques matures sont en général plus résistantes aux conditions d'impression que les cellules souches, qui ont tendance à réagir à des stimuli physiques, notamment mécaniques.

Au cours du processus de bio-impression, la vitesse d'extrusion et la viscosité de la bio-encre doit être réglées pour ne pas dépasser un certain taux de cisaillement, et assurer la distribution des cellules en conservant une viabilité cellulaire élevée et leurs fonctions pour garantir la formation des tissus. La bio-impression avec des sphéroïdes permet de protéger les cellules des contraintes de cisaillement.

L'impression peut être hybride en combinant une bio-encre basée sur des hydrogels et une autre composée d'une matrice extracellulaire décellularisée ou un « scaffold » imprimé préalablement pour améliorer les propriétés mécaniques et l'impression.

Tableau 2 : Matériaux couramment utilisés dans la bio-impression 3D et leurs caractéristiques associées. Ce tableau présente les matériaux couramment utilisés dans la bio-impression 3D et leurs caractéristiques associées.

Hydrogel	Modification	Procédé de réticulation	Vitesse de réticulation	Avantages	Inconvénients	Applications courantes
<b>Collagène</b>		Liaison hydrophobe	0,5 – 1 h	<ul style="list-style-type: none"> <li>Adhérence naturelle des cellules,</li> <li>Composant majeur de la matrice extracellulaire native.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Gélification lente,</li> <li>Fibroses tissulaires.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Implants,</li> <li>Encapsulation cellulaire,</li> <li>Revêtement du substrat,</li> <li>Substituts dermiques.</li> </ul>
<b>Fibrine</b>		Polymérisation de la fibrine catalysée par la thrombine	Secondes	<ul style="list-style-type: none"> <li>Gélification rapide,</li> <li>Adhérence cellulaire.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Gélification rapide génératrice de difficultés pour contrôler la géométrie</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Délivrance de cellules,</li> <li>Encapsulation de cellules,</li> <li>Colle chirurgicale.</li> </ul>
<b>Acide hyaluronique</b>	Thiolé	Réticulation du groupe thiol	15-30 min	<ul style="list-style-type: none"> <li>Disponible dans le commerce sous forme de kit de gélatine pour l'adhérence cellulaire,</li> <li>Modulation des propriétés mécaniques selon la géométrie de réticulation et le poids moléculaire.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Propriétés mécaniques généralement faibles.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Encapsulation cellulaire,</li> <li>Délivrance de cellules,</li> <li>Cicatrisation des blessures.</li> </ul>
<b>Acide hyaluronique</b>	Thiolé	Photopolymérisation UV (thiol-ène)	Secondes	<ul style="list-style-type: none"> <li>Vitesse de gélification facilement contrôlée,</li> <li>Modulation des propriétés mécaniques selon la géométrie de réticulation et le poids moléculaire.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Propriétés mécaniques généralement faibles.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Délivrance de cellules,</li> <li>Bio-impression,</li> <li>Cicatrisation des blessures.</li> </ul>
<b>Acide hyaluronique</b>	Méthacrylé	Photopolymérisation UV	Minutes	<ul style="list-style-type: none"> <li>Vitesse de gélification modulée par l'intensité des UV.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Propriétés mécaniques faibles.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Encapsulation cellulaire.</li> </ul>
<b>Gélatine</b>		Liaison hydrophobe à basse température	Minutes – heures	<ul style="list-style-type: none"> <li>Adhérence cellulaire naturelle.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Instabilité.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Encapsulation cellulaire.</li> </ul>
<b>Gélatine</b>		Glutaraldéhyde	Heures	<ul style="list-style-type: none"> <li>Adhérence cellulaire naturelle,</li> <li>Stabilité après réticulation.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Réticulation avant l'addition de cellules.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>« Scaffolds » et films pour l'ensemencement des cellules.</li> </ul>
<b>Alginate de sodium</b>		Echange d'ions $Ca^{2+}$	Secondes	<ul style="list-style-type: none"> <li>Facilité de créer des microsphères de gel.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Gélification rapide génératrice de difficultés pour contrôler la géométrie,</li> <li>Toxicité du chlorure de calcium (<math>CaCl_2</math>) si exposition prolongée des cellules.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Encapsulation cellulaire dans des microsphères.</li> </ul>
<b>Soie (fibroïne)</b>		Formation d'une structure hydrophobe semi-cristalline	Minutes – heures	<ul style="list-style-type: none"> <li>Stabilité,</li> <li>Propriétés mécaniques élevées.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Dégradation lente limitant plutôt l'utilisation à des implantations permanentes.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Implantation in vivo.</li> </ul>
<b>PEG</b>	Acrylé PEGDA	Photopolymérisation UV	Minutes	<ul style="list-style-type: none"> <li>Facilité de contrôler les propriétés mécaniques en changeant le poids moléculaire.</li> </ul>	-	<ul style="list-style-type: none"> <li>Encapsulation cellulaire,</li> <li>Délivrance de cellules.</li> </ul>
<b>Polycaprolactone</b>		Fusion	-	<ul style="list-style-type: none"> <li>Propriétés mécaniques élevées.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Haute température nécessaire,</li> <li>Aucune encapsulation cellulaire.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Support structurel,</li> <li>Echafaudages 3d pour l'ensemencement cellulaire,</li> <li>Délivrance de médicaments.</li> </ul>

## 6.2.4 Les technologies de bio-impression

Les imprimantes de bio-impression sont basées sur trois technologies principales :

- La bio-impression au jet d'encre,
- La bio-impression assistée par laser,
- La bio-impression par extrusion

### 6.2.4.1 La bio-impression au jet d'encre

#### 6.2.4.1.1 Principe

La bio-impression au jet d'encre consiste à projeter des microgouttelettes d'un liquide contenant des cellules sur une plateforme.

Les imprimantes à jet d'encre sont composées d'une tête d'impression, d'un réservoir pour l'encre, d'un substrat receveur et d'un système de contrôle par informatique.

Les têtes d'impression éjectent des microgouttelettes de liquide sur un substrat grâce à un mécanisme thermique (Figure 32) ou piézoélectrique (Figure 33).

Dans les têtes d'impression thermiques (Figure 32), le bref chauffage d'une cellule thermique provoque la formation d'une bulle de vapeur, à l'origine de l'éjection d'une gouttelette d'encre.

Dans les têtes d'impression piézo-électrique (Figure 33), l'application d'un courant électrique sur un cristal piézo-électrique provoque une brève déformation du réservoir d'encre et l'éjection d'une gouttelette. Lorsque le courant électrique est supprimé, le réservoir reprend sa forme initiale et il se remplit par aspiration d'encre pour l'éjection de la goutte suivante.

Des contraintes de cisaillement sont exercées sur les cellules (« shear stress ») à plusieurs étapes de l'impression par jet d'encre, par :

- La pression exercée dans la tête d'impression,
- Le passage de l'encre par l'orifice de la tête d'impression,
- La formation et l'éjection de la goutte,
- L'impact de la goutte sur le substrat receveur
- Et lors du remplissage de la tête d'impression.

Il est donc nécessaire d'adapter la viscosité des encres de cellules pour minimiser les pertes cellulaires lors de l'impression.

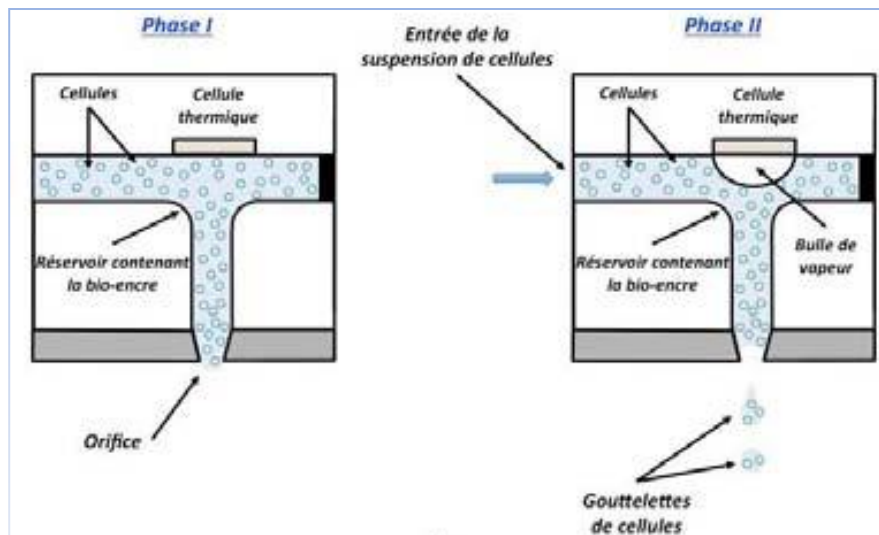


Figure 32 : Principe des imprimantes à jet d'encre thermiques (44). Le bref chauffage d'une cellule thermique provoque la formation d'une bulle de vapeur, à l'origine de l'éjection d'une gouttelette d'encre.

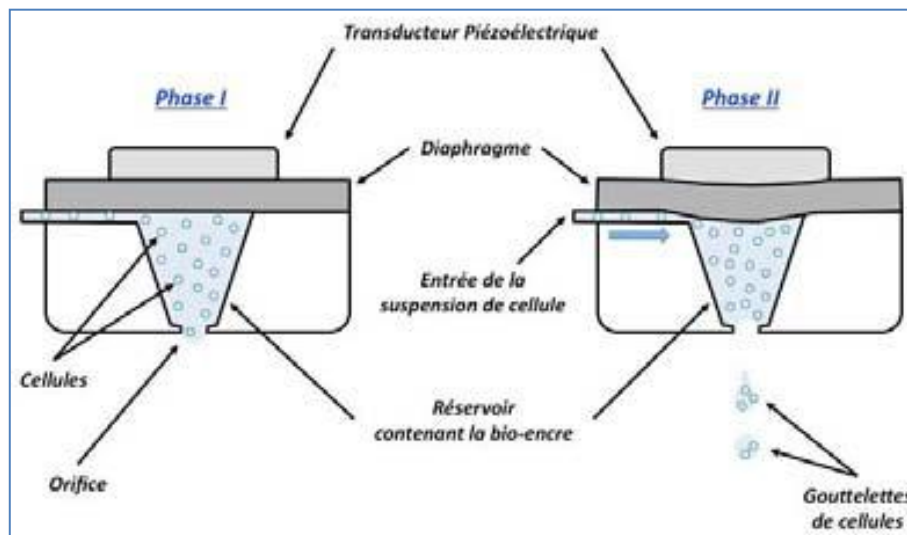


Figure 33 : Principe des imprimantes à jet d'encre piézo-électrique (44). L'application d'un courant électrique sur un cristal piézo-électrique provoque une brève déformation du réservoir d'encre et l'éjection d'une gouttelette. Lorsque le courant électrique est supprimé, le réservoir reprend sa forme initiale et il se remplit par aspiration d'encre pour l'éjection de la goutte suivante.

Les imprimantes à jet d'encre utilisent des hydrogels, qui peuvent jouer le rôle de support d'impression et de matrice extracellulaire pour des cellules imprimées dans un second temps.

Les encres sont composées de cellules en suspension en phase aqueuse, dans des polymères thermoréversibles ou encore dans des hydrogels. La viscosité de la bio-encre et les paramètres d'impression (volume des gouttelettes, fréquence d'éjection) doivent être ajustés pour induire un minimum d'effets thermiques néfastes pour les cellules.

Les bio-encres sont liquides lors du passage de la buse puis se solidifient après la bio impression grâce à des phénomènes distincts. La bio-encre peut être « thermoplastique » c'est-à-dire qu'elle est liquide au-dessus d'une certaine température, mais elle redevient solide en-dessous. La bio-encre liquide peut être gélifiée, après impression. Des solutions d'alginate de sodium sont imprimées avec une solution de chlorure de calcium pour permettre la gélification de l'alginate immédiatement après

impression et la formation de structures tridimensionnelles (49), (50). Plusieurs concentrations d'alginate peuvent être utilisées en fonction de l'application recherchée (51). Le développement de matrices biocompatibles est crucial pour aboutir à de réelles structures tridimensionnelles (52). Ces matrices à base d'hydrogels (fibrine, alginate, gélatine) peuvent être imprimées seules comme matrice extracellulaire ou bien elles peuvent entrer dans la composition des encres cellulaires.

#### 6.2.4.1.2 Avantages / inconvénients

Cette technique est pour l'instant la plus rapide en termes de temps de préparation et de vitesse d'impression et la plus économique. En revanche, elle est la moins précise et présente une viabilité cellulaire après impression de l'ordre de 85%, ce qui est relativement insuffisant.



### 6.2.4.2 L'impression assistée par laser

Cette méthode a été développée par le laboratoire « Bio-ingénierie tissulaire » (Unité Inserm 1026), à Bordeaux par l'équipe de Fabien Guillemot.

#### 6.2.4.2.1 Principe

Un système d'impression assisté par Laser (ou « Laser Induced Forward Transfer », LIFT) est composé d'une source laser pulsée, d'une lame recouverte d'une fine couche de l'encre utilisée (lame donneuse) et d'une seconde lame réceptrice placée à quelques centaines de  $\mu\text{m}$  de la première.

La focalisation de l'impulsion laser sur la couche absorbante contenant le film d'encre à base de cellules entraîne la génération d'une bulle de vapeur qui propulse les microgouttelettes de cellules vers la lame réceptrice (Figure 34).

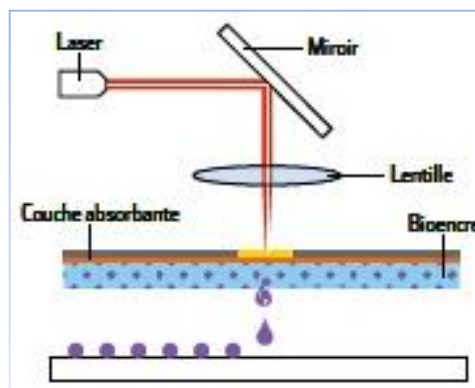


Figure 34 : Principe de l'impression assistée par laser (ou « Laser Induced Forward Transfer », LIFT). Un système d'impression assisté par Laser (ou « Laser Induced Forward Transfer », LIFT) est composé d'une source laser pulsée, d'une lame recouverte d'une fine couche de l'encre utilisée (lame donneuse) et d'une seconde lame réceptrice placée à quelques centaines de  $\mu\text{m}$  de la première. La focalisation de l'impulsion laser sur la couche absorbante contenant le film d'encre à base de cellules entraîne la génération d'une bulle de vapeur qui propulse les microgouttelettes de cellules vers la lame réceptrice.

En contrôlant les paramètres d'éjection, l'énergie de l'impulsion laser, la viscosité de l'encre cellulaire, la tension de surface et l'épaisseur du film de la cartouche, le volume des gouttelettes peut être maîtrisé précisément (de l'ordre du picolitre). Les motifs de cellules sont obtenus par un balayage rapide de la cartouche par le laser qui entraîne la formation de 10 000 gouttelettes par seconde, avec une précision de quelques  $\mu\text{m}$ .

Plusieurs méthodes sont basées sur ce principe (LIFT1, AFA-LIFT2, MAPLE-DW3, Bio-LP4, BA-LIFT5) et se différencient par :

- Le type de laser utilisé : lasers impulsionnels nano- et femto-seconde, avec une longueur d'onde située dans l'UV (193, 248, 266 et 355 nm...) (53) ou dans l'infrarouge (1064 nm...) (54), (55).
- La présence ou non d'une couche absorbante/transductrice sur la lame donneuse :
  - Si l'énergie laser peut être absorbée directement par l'encre, la formation d'un jet découle directement de la création d'une cavité dans l'encre suite à la vaporisation des premières couches moléculaires d'encre au point de focalisation (MAPLE-DW) (56).
  - Si l'énergie laser n'est pas absorbée par l'encre, il convient d'interposer une couche absorbante/transductrice dont le rôle sera de convertir l'énergie lumineuse en énergie thermique (Bio-LP) et/ou mécanique (BA-LIFT, AFA-LIFT). Cette couche absorbante de quelques dizaines de nm est métallique pour le Bio-LP (or, titane, argent (57),(53)), ou composée de polyimide (58) pour le BA-LIFT.

#### 6.2.4.2.2 Avantages / inconvénients

L'impression est rapide et très précise (précision de l'ordre  $\mu\text{m}$ ). Elle assure le moins de perte cellulaire avec une viabilité des cellules de l'ordre de 95%.

Cette technique d'impression nécessite un équipement coûteux et un temps de préparation assez long avec le dépôt préalable des cellules sur des plaques de verre.

### 6.2.4.3 Technique de la micro-extrusion

#### 6.2.4.3.1 Principe

La micro-extrusion met en jeu un système pneumatique ou mécanique (piston ou vis) pour exercer une pression sur une bio-encre contenue dans un réservoir entraînant son éjection au travers d'une micro-aiguille (figure 35). Selon le type d'imprimante, la seringue ou le plateau mobile permettent de produire l'agencement tridimensionnel.

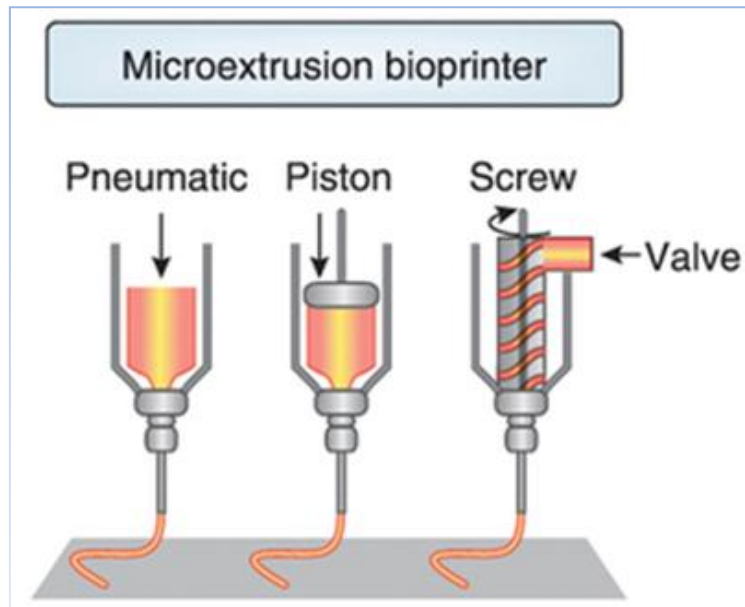


Figure 35 : Technique de la micro-extrusion (59). La micro-extrusion met en jeu un système pneumatique ou mécanique (piston ou vis) pour exercer une pression sur une bio-encre contenue dans un réservoir entraînant son éjection au travers d'une micro-aiguille.

#### 6.2.4.3.2 Avantages / inconvénients

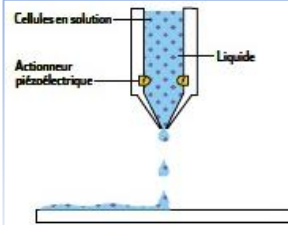
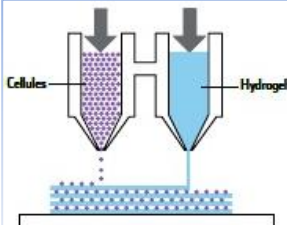
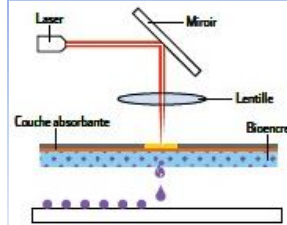
Le temps de préparation de l'impression est relativement court avec un simple chargement de la seringue. Le coût d'impression est faible par rapport à l'impression assistée par laser.

La vitesse d'impression est relativement lente. La viabilité cellulaire oscille entre 40 et 80% car les cellules subissent des contraintes de cisaillement lors de leur passage dans l'aiguille.

### 6.2.4.4 Comparaison des technologies de bio-impression

Les caractéristiques de ces différents types de bio-imprimantes sont résumées dans le tableau suivant (tableau 3). La technologie utilisée est choisie en fonction du biomatériau à imprimer et du résultat souhaité.

Tableau 3: Comparaison des types de bio-imprimantes (Murphy and Atala; 2014) (60). Ce tableau présente les différentes technologies de bio-impression (principe de fonctionnement, avantages et inconvénients...).

Technologies	Jet d'encre	Microextrusion	Assistée par laser
<b>Principe</b>	 <p>La tête d'impression projette des microgouttelettes d'un liquide contenant les cellules. L'éjection de la goutte est provoquée par un procédé thermique ou piézo-électrique.</p>	 <p>Les constituants des tissus sont poussés mécaniquement à travers une microseringue.</p>	 <p>Une impulsion laser génère une microgouttelette d'un liquide contenant des cellules. Le dispositif de balayage optique permet la formation de motifs complexes.</p>
<b>Viscosité du matériau</b>	3,5 – 12 mPa/s	30 mPa/s à $6 \times 10^7$ mPa/s	1 – 300 mPa/s
<b>Modes de gélification</b>	Chimique, photoréticulation	Chimique, photoréticulation, rhéofluidification, température	Chimique, photoréticulation
<b>Temps de préparation</b>	Court	Court à moyen	Moyen à long
<b>Vitesse d'impression</b>	Rapide (1-10 000 droplets par seconde)	Lente (10 – 50 $\mu\text{m/s}$ )	Moyenne à rapide (200 – 1 600 mm/s)
<b>Résolution ou taille des droplets</b>	< 1 pL à 300 pL droplets, 50 $\mu\text{m}$ de large	5 $\mu\text{m}$ à 1 mm	1 $\mu\text{m}$
<b>Viabilité cellulaire</b>	> 80%	40 – 80%	> 95%
<b>Densité cellulaire</b>	Faible, $< 10^6$ cellules/mL	Elevée, sphéroïdes cellulaires	Moyenne, $10^8$ cellules/mL
<b>Coût de l'impression</b>	Faible	Moyen	Elevé
<b>Avantages</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Faible coût des instruments (imprimantes de bureau).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Simplicité,</li> <li>1<sup>ère</sup> technique mise sur le marché.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Haute résolution,</li> <li>Excellente viabilité cellulaire.</li> </ul>
<b>Inconvénients</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Technique limitée aux encres peu concentrées en cellules (sinon obstruction des têtes d'impression),</li> <li>Contraintes de cisaillement importantes imposées aux cellules lors du passage à travers la buse.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Coût élevé de l'imprimante,</li> <li>Faible résolution.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Un seul modèle d'imprimante commercialisé,</li> <li>Robustesse à démontrer.</li> </ul>

## 6.2.5 Applications de la bio-impression

La bio-impression possède des applications diverses, à la fois dans les domaines de la médecine régénératrice, de la pharmacie et de l'industrie cosmétique.

### 6.2.5.1 Applications dans la médecine régénératrice

#### 6.2.5.1.1 Peau

En juin 2014, l'équipe de recherche de Fabien Guillemot à Bordeaux a réussi à imprimer de la peau grâce à la Bio-impression assistée par Laser (61) (Figure 36).

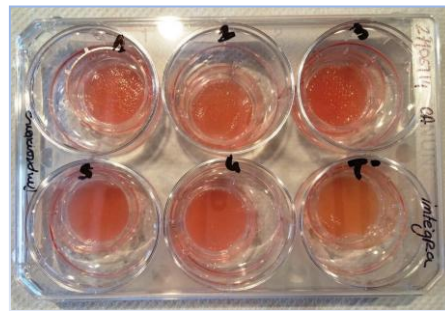


Figure 36 : Impression de peau réalisée en juin 2014 (61). En juin 2014, l'équipe de recherche de Fabien Guillemot à Bordeaux a réussi à imprimer de la peau grâce à la Bio-impression assistée par Laser (61).

Le premier brevet de peau bio imprimée a été déposé par LabSkin Creations et 3DLabFab (Lyon).

La caractérisation de leur modèle de peau imprimée grâce des marqueurs immunohistologiques et l'étude de sa structure en microscopie électronique montrent qu'il est très proche de la peau physiologique (Figure 37) avec un épiderme pluristratifié, un derme vivant fonctionnel sécrétant sa propre matrice extracellulaire et une jonction dermo-épidermique fonctionnelle.

Ces deux sociétés ont créé un processus complet de bio-impression utilisant une encre sans composant animal permettant la génération d'un substitut de peau, structurellement proche du tissu physiologique et fonctionnel, avec des cellules de peau humaine.

Les perspectives sont d'améliorer la complexité de ce modèle de peau bio-imprimé en incorporant d'autres types de cellules de la peau et des annexes.

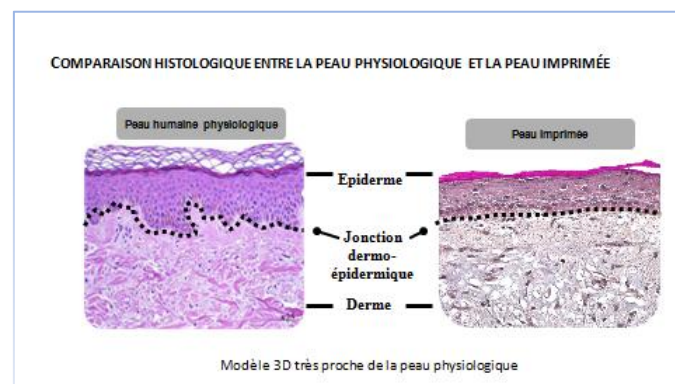


Figure 37 : Comparaison entre la peau physiologique et la peau imprimée. La caractérisation de leur modèle de peau imprimée grâce des marqueurs immunohistologiques et l'étude de sa structure en microscopie électronique montrent qu'il est très proche de la peau physiologique avec un épiderme pluristratifié, un derme vivant fonctionnel sécrétant sa propre matrice extracellulaire et une jonction dermo-épidermique fonctionnelle.

#### 6.2.5.1.2 Os

L'équipe de recherche de Fabien Guillemot mène des expériences in vivo sur des souris. En 2010, elle est parvenue à imprimer un tissu osseux cellularisé par des cellules souches mésenchymateuses directement dans le squelette de souris vivantes (62).

Une équipe conduite par Jeremy Mao de l'Université de Columbia travaille sur l'application de l'impression tissulaire dans les réparations dentaires et osseuses. Une incisive a été imprimée en 3D et implantée dans l'os de la mâchoire d'un rat. Cette maquette dentaire comprenait des micro-canaux interconnectés contenant des cellules souches et des facteurs de croissance. Neuf semaines après l'implantation, la dent a synthétisé son propre ligament parodontal et un nouvel os alvéolaire (63).

Dans une autre expérience, cette équipe a implanté des échafaudages imprimés, avec des facteurs de croissance, à la place des os de la hanche de plusieurs lapins. Au bout de quatre mois, ceux-ci ont formé de nouvelles articulations complètement fonctionnelles autour des échafaudages bio-imprimés. Certains ont même commencé à remarcher et à s'appuyer sur leurs nouvelles articulations seulement quelques semaines après la chirurgie (64).

#### 6.2.5.1.3 Pavillon de l'oreille

En 2013, une équipe de l'Université de Princeton a pu fabriquer un pavillon d'oreille. Ils ont créé un moule par impression 3D dans lequel ils ont placé un mélange contenant du collagène et des cellules vivantes, permettant le développement de cartilage humain. Ils y ont intégré une puce électronique pour capter les ondes sonores (65) (Figure 38).



Figure 38 : Oreille bionique, obtenue par impression 3D (65). En 2013, une équipe de l'Université de Princeton a pu fabriquer un pavillon d'oreille. Ils ont créé un moule par impression 3D dans lequel ils ont placé un mélange contenant du collagène et des cellules vivantes, permettant le développement de cartilage humain. Ils y ont intégré une puce électronique pour capter les ondes sonores.

#### 6.2.5.1.4 Rétine

En juin 2014, des chercheurs de l'université de Cambridge ont réussi à imprimer une rétine avec des cellules nerveuses ganglionnaires et gliales de rétine de rat (66). L'imprimante 3D a généré une couche initiale de cellules ganglionnaires sur laquelle a été déposée une seconde couche de cellules gliales.

#### 6.2.5.1.5 Valves et tissus cardiaques

Des chercheurs de l'Université Cornell ont imprimé une valve cardiaque à partir d'un échafaudage d'hydrogel formé d'acide hyaluronique et de gélatine avec des cellules interstitielles de valve aortique (67).

Dans une autre étude, la technique de la bio-impression assistée par laser est utilisée pour réaliser un patch contenant des cellules endothéliales de veine ombilicale et des cellules souches mésenchymateuses humaines, destinées à être implanté dans une zone lésée du cœur. Les études adaptées et menées sur le rat montrent que le patch implanté permet une revascularisation et une régénération des zones cardiaques nécrosées (47).

#### 6.2.5.2 Applications dans le domaine pharmaceutique

##### 6.2.5.3 La recherche de nouveaux médicaments et la bio-impression 3D

Dans la recherche pharmaceutique, les applications de la bio-impression sont multiples et devraient être mises en œuvre rapidement. La reproduction de tissus humains sains ou pathologiques peut permettre de tester l'efficacité et la toxicité de nouvelles molécules thérapeutiques.

Lors de la conception d'une nouvelle molécule médicamenteuse, les tests pour obtenir l'autorisation de mise sur le marché constituent un processus long et très coûteux qui, la plupart du temps, se termine par un échec. La raison de ce taux d'échec élevé est lié à l'absence d'études précliniques suffisamment précises, car elles sont limitées à des tests sur la culture cellulaire en 2D ou sur des animaux. Les cellules agencées dans un tissu 2D se comportent différemment par rapport à des cellules organisées dans un tissu en 3D. Les espèces animales peuvent réagir à la molécule testée différemment de l'homme.

La bio-impression 3D de tissus humains en 3 dimensions permettrait :

- De réduire le temps et les coûts consacrés aux essais précliniques,
- De détecter rapidement et d'évaluer très précisément la toxicité de nouveaux traitements sur les cellules humaines.

##### 6.2.5.4 Exemple d'application, le « Body on chip » ou BOC (68), (69)

Le projet de recherche Body-on-a-Chip (ou BOC) soutenu par l'Union européenne vise à remplacer les cultures cellulaires en 2D, généralement utilisées pour tester de nouveaux médicaments, par un dispositif reproduisant mieux les conditions du corps humain en combinant plusieurs cultures d'organes spécifiques en 3D sur une puce microfluidique (Figure 39).

Cette puce permet d'analyser et d'évaluer simultanément la toxicité et l'efficacité de nouvelles substances actives et les effets sur les tissus humains.

Traditionnellement, la toxicité potentielle des médicaments est testée sur des cellules cultivées dans des boîtes de Pétri en 2D. Cependant, ces cultures cellulaires en 2D peuvent perdre leurs caractéristiques en 48 heures, comme les cellules hépatiques. Ces tests ne révèlent donc qu'une toxicité immédiate et/ou à des concentrations élevées.

Des micro-tissus sphéroïdes représentant des organes humains comme le foie ou le cœur sont imprimés en 3D dans les compartiments d'une puce reliés par de minuscules canaux, reproduisant ainsi l'environnement et les conditions physiologiques d'un organisme complexe. Les micro-tissus

restent fonctionnels pendant 60 jours et permettent donc de tester les effets toxiques à plus long terme.

Le médicament testé est distribué aux différents compartiments ou « organes » de la puce au moyen d'une solution nutritive. Le dispositif est connecté à plusieurs instruments de mesure, (ex : spectromètre de masse...), destinés à analyser et identifier les métabolites du médicament et leurs effets sur les tissus étudiés.

Un tel dispositif contenant des cellules de rat et représentant deux types de tissus (foie et tumeur) a été testé dans le cadre du projet. Des molécules anticancéreuses connues, comme la staurosporine et le cyclophosphamide, ainsi que des médicaments plus courants hépatotoxiques, comme le paracétamol, ont été mis en contact avec ces tissus pour évaluer le fonctionnement du dispositif.

Les partenaires ont également testé une puce avec quatre types de tissus (foie, tumeur, muscle cardiaque et système neurologique) et ont développé des prototypes à six et huit compartiments, qui pourront fonctionner avec des cellules humaines.

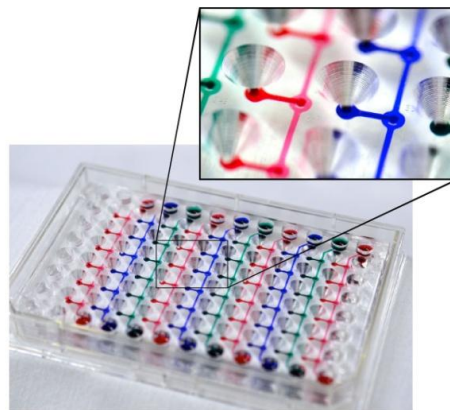


Figure 39 : Exemple de Body on Chip (68). Des micro-tissus sphéroïdes représentant des organes humains comme le foie ou le cœur sont imprimés en 3D dans les compartiments d'une puce reliés par de minuscules canaux, reproduisant ainsi l'environnement et les conditions physiologiques d'un organisme complexe. Les micro-tissus restent fonctionnels pendant 60 jours et permettent donc de tester les effets toxiques à plus long terme.

#### 6.2.5.5 Applications en cosmétique

En 2013, une nouvelle loi européenne a renforcé la protection animale pour la recherche cosmétique. Cette loi interdit le recours à l'expérimentation animale pour tous les produits de consommation personnelle. En Octobre 2013, une grande société de cosmétique, L'Oréal, a conclu un accord avec la société Organovo pour une utilisation de la bio-impression 3D pour les tests de sécurité des cosmétiques, notamment pour les produits de soin de la peau (70).



### 6.2.6 Limites de la bio-impression

Le but ultime de la bio-impression est de pouvoir créer des organes humains viables pour la greffe dans le corps humain, notamment dans un contexte de pénurie de dons d'organes.

Cependant, imprimer et fusionner des cellules ensemble ne suffit pas à garantir leur coopération.

La plupart des organes imprimés jusqu'ici ne sont pas fonctionnels ou survivent quelques jours ou sont de tailles très réduites. Des chercheurs chinois ont développé des reins mais la durée de vie est pour l'instant limitée à 4 mois. La société Organovo a imprimé des reins humains grâce à la micro-extrusion, mais ceux-ci n'étaient pas fonctionnels (71).

Les programmes de modélisation ne sont pas encore assez puissants pour capturer la complexité d'un organe à un degré de finesse suffisant. Les scientifiques rencontrent des difficultés pour créer des vaisseaux sanguins nécessaires au transport de l'oxygène et des nutriments indispensables car ces structures tubulaires longues et fines, sont complexes à reproduire.

## **7 Réglementation des médicaments issus de « l'ingénierie cellulaire ou tissulaire » (72)**

Les médicaments issus de « l'ingénierie cellulaire ou tissulaire » sont des médicaments de thérapie innovante régis par le règlement européen (CE) n°1394/2007 (73).

### **7.1 Règlement européen (CE) n°1394/2007 sur les médicaments de thérapie innovante**

Le règlement européen (CE) n°1394/2007 définit l'environnement réglementaire applicable aux approches thérapeutiques faisant appel aux gènes, tissus ou cellules. Il confirme le statut de médicament, spécialité pharmaceutique, aux produits de thérapie génique, cellulaire, de l'ingénierie tissulaire et des produits combinant dispositifs médicaux et cellules ou tissus.

Ce règlement complète les dispositions générales de la directive 2001/83/CE (74) instituant un code communautaire d'harmonisation des règles de mise sur le marché et de circulation des médicaments à usage humain dans tous les états membres de l'Union européenne.

Il introduit des exigences supplémentaires à la directive 2004/23/CE (75) qui encadre le don, l'obtention et le contrôle, du tissu ou des cellules qui serviront de matériau de départ à l'élaboration et la production du médicament de thérapie innovante.

### **7.2 Les médicaments de thérapie innovante (MTI)**

#### **7.2.1 Définition**

Un produit est un médicament de thérapie innovante (MTI) (ou un MTI-PP) si :

- Des modifications « substantielles » sont réalisées au cours de la production des cellules.
- Les cellules ou les tissus ne sont pas destinés à être utilisés pour la (les) même(s) fonction(s) essentielle(s) chez le receveur et chez le donneur.

Une modification est considérée comme substantielle si elle entraîne « une modification des propriétés biologiques initiale des cellules ou tissus ». Le règlement liste des manipulations non substantielles (annexe 1 du règlement n°1394/2007) : le découpage, le broyage, le façonnage, la centrifugation, le trempage dans des solutions antibiotiques ou antimicrobiennes, la stérilisation, l'irradiation, la séparation, la concentration ou la purification de cellules, la filtration, la lyophilisation, la congélation, la cryoconservation, la vitrification.

Une succession de modifications, chacune non substantielle peut conduire à un procédé qui modifie les propriétés de cellules / tissus et constituer au final une modification substantielle.

La modification du procédé de fabrication permettant d'obtenir des caractéristiques biologiques, des fonctions physiologiques ou des propriétés structurelles nouvelles peut faire évoluer vers une manipulation substantielle et changer le statut du produit.

## 7.2.2 Les différents types de médicaments de thérapie innovante

Les textes européens définissent quatre types de médicaments de thérapie innovante (MTI) :

- Les médicaments de « thérapie génique »,
- Les médicaments de « thérapie cellulaire somatique »,
- Les médicaments issus de « l'ingénierie cellulaire ou tissulaire »,
- Les médicaments « combinés de thérapie innovante ».

Sont considérés comme médicaments issus de « l'ingénierie cellulaire ou tissulaire » les cellules ou tissus qui répondent à au moins l'une des conditions suivantes :

- Les cellules ou tissus ont été soumis à une manipulation substantielle, de façon à obtenir des caractéristiques biologiques, des fonctions physiologiques ou des propriétés structurelles utiles à la régénération, à la réparation ou au remplacement recherchés.
- Les cellules ou les tissus ne sont pas destinés à être utilisés pour la (les) même(s) fonction(s) essentielle(s) chez le receveur et chez le donneur.

Les médicaments « combinés de thérapie innovante » sont des médicaments de thérapie cellulaire, de thérapie génique ou d'ingénierie tissulaire intégrant dans leur composition :

- Un ou plusieurs dispositifs médicaux au sens de l'article 1<sup>er</sup>, paragraphe 2, point a), de la directive 93/42/CEE (76),
- Ou bien un ou plusieurs dispositifs médicaux implantables actifs au sens de l'article 1<sup>er</sup>, paragraphe 2, point c), de la directive 90/385/CEE (77), et
- Leur partie cellulaire ou tissulaire doit contenir des cellules ou des tissus viables, Ou
- Leur partie cellulaire ou tissulaire contenant des cellules ou des tissus non viables doit être susceptible d'avoir sur le corps humain une action considérée comme essentielle par rapport à celle des dispositifs précités.

## 7.2.3 Mise sur le marché d'un MTI

### 7.2.3.1 Autorisation de mise sur le marché

Les MTI doivent obligatoirement obtenir une autorisation de mise sur le marché (AMM), dans le cadre d'une procédure centralisée d'autorisation. Elle est délivrée par la commission européenne après évaluation de l'Agence Européenne du Médicament (EMA).

L'évaluation est réalisée par le comité des médicaments à usage humain (CHMP) en collaboration avec le « Committee for Advanced Therapies » (CAT) (comité d'experts en charge de l'évaluation de la qualité, de la sécurité et de l'efficacité des MTI).

### 7.2.3.2 Exigences applicables après l'autorisation de mise sur le marché

Après obtention de l'autorisation de mise sur le marché, le règlement (CE) n°1394/2007 stipule que les MTI doivent être soumis à un suivi particulier de l'efficacité et des effets indésirables et une gestion adaptée des risques, en raison du faible recul sur ces produits.

### **7.2.3.3 Médicaments combinés de thérapie innovante incluant des dispositifs médicaux ou des dispositifs médicaux implantables actifs**

Les médicaments combinés de thérapie innovante incluant des dispositifs médicaux ou des dispositifs médicaux implantables actifs, doivent satisfaire aux exigences essentielles de :

- La directive 93/42/CEE (76) modifiée relative à la mise sur le marché des dispositifs médicaux
- La directive 90/385/CEE (77) modifiée relative à la mise sur le marché des dispositifs médicaux implantables actifs

Ces directives précisent les rôles et obligations des différents acteurs du dispositif médical.

La demande d'autorisation de mise sur le marché doit donc inclure :

- Les éléments prouvant la conformité du dispositif médical aux exigences essentielles,
- Les résultats de l'évaluation par un organisme notifié conformément aux directives précitées si celle-ci est disponible. Si la demande n'inclut pas les résultats de l'évaluation par un organisme notifié, l'EMA peut demander un avis sur la conformité du dispositif médical avec les exigences essentielles à un organisme notifié.

### **7.2.4 Fabrication d'un MTI**

Les MTI sont considérés comme des médicaments, au sens de la directive princeps 2001/83/CE (74). Ils doivent être fabriqués conformément à la directive 2003/94/EC (78) sur les bonnes pratiques de fabrication applicable aux médicaments à usage humain et aux guidelines applicables décrites dans EudraLex volume 4.

### **7.2.5 Développement d'un MTI**

Le développement réalisé doit répondre en tout point aux exigences décrites dans les textes européens applicables aux médicaments et notamment en annexe de la directive 2001/83/CE modifiée (74).

Les aspects relatifs aux dons à l'obtention et aux contrôles des cellules et tissus suivront les textes relatifs à ces matières premières :

- La directive 2004/23/CE (75) qui établit de normes de qualité et de sécurité pour le don, l'obtention, le contrôle, la transformation, la conservation, le stockage et la distribution des tissus et cellules humains ;
- La directive 2006/17/CE (79) qui fixe les exigences techniques relatives au don, à l'obtention et au contrôle de tissus et de cellules d'origine humaine ;
- La directive 2006/86/CE (80) qui définit les exigences de traçabilité, la notification des réactions et incidents indésirables graves, ainsi que certaines exigences techniques relatives à la codification, à la transformation, à la conservation, au stockage et à la distribution des tissus et cellules d'origine humaine.

Les méthodes d'analyses et de caractérisation de la pharmacopée sont à prendre en compte dans la stratégie de développement.

Les MTI étant des médicaments, les développeurs doivent réaliser des études non cliniques de toxicologie conformément aux Bonnes Pratiques de Laboratoires.

### 7.2.6 Essais cliniques

Conformément à la directive 2001/20/CE (81) applicables aux essais cliniques de médicaments humains, les essais cliniques de MTI (médicaments au sens de la directive 2001/83/CE), doivent être réalisés dans le respect des bonnes pratiques cliniques (BPC) fixées par la directive 2005/28/CE (82) :

- La directive 2001/20/CE concerne le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives des États membres relatives à l'application de bonnes pratiques cliniques dans la conduite d'essais cliniques de médicaments à usage humain
- La directive 2005/28/CE fixe des principes et des lignes directrices détaillées relatifs à l'application de bonnes pratiques cliniques en ce qui concerne les médicaments expérimentaux à usage humain, ainsi que les exigences pour l'octroi de l'autorisation de fabriquer ou d'importer ces médicaments

Les particularités des MTI ont justifié la publication de bonnes pratiques cliniques spécifiques aux MTI. Elles ne remplacent pas les BPC classiques mais apportent des exigences et des adaptations complémentaires à celles-ci.

### 7.2.7 Bioéthique

Le règlement sur les MTI observe les principes inscrits dans la Charte des droits fondamentaux de l'Union européenne (83).

La réglementation des médicaments de thérapie innovante au niveau communautaire ne porte pas atteinte aux décisions prises par les États membres concernant l'opportunité d'autoriser l'utilisation de tel ou tel type de cellules humaines (par exemple les cellules souches embryonnaires, ou les cellules animales).

Ainsi, un MTI autorisé au niveau européen (AMM centralisée qui s'impose à tous les États-Membres) pourrait, sur des critères éthiques nationaux, être interdit de commercialisation ou se voir appliquer des conditions spécifiques vis à vis de sa distribution ou de son utilisation.

Il est de ce fait recommandé en France, de prendre en considération l'ensemble des éléments inclus dans la loi de bioéthique (84).

## 7.3 Les médicaments de thérapie innovante préparés ponctuellement (MTI-PP, Exemption hospitalière)

### 7.3.1 Définition

Un MTI-PP est un MTI qui, de part ses caractéristiques et sa destination, est préparé de façon ponctuelle à l'attention d'un malade déterminé (tableau 4).

Exempté de la clause de l'AMM centralisée, il suit un cadre réglementaire national équivalent aux règles communautaires applicables en matière de qualité et de sécurité. La loi n° 2011-302 du 22 mars 2011 (85) a introduit dans le code de la santé publique français ce nouveau type de produits créé par le règlement européen. Il est appelé "exemption hospitalière" (article 28 - règlement n°1394/2007). Il ne peut être utilisé que dans l'état membre où il est fabriqué et autorisé. Il ne peut pas être exporté.

Tableau 4 : Différences entre les MTI et MTI-PP. Ce tableau recense les différences entre les médicaments de thérapie innovante (MTI) et les médicaments de thérapie innovante préparés ponctuellement (MTI-PP, Exemption hospitalière)

Statut	Réglementation	Produit	Manipulation / destination	Domaine d'application
<b>MTI</b>	Européenne	Tissus/Cellules Vecteurs de thérapie génique	OUI substantielles <u>OU</u> Cellules/tissus à usage non homologue à la fonction d'origine	Large
<b>MTI-PP</b>	Nationale	Tissus/Cellules Vecteurs de thérapie génique	OUI substantielles <u>OU</u> Cellules/tissus à usage non homologue à la fonction d'origine	Restreinte Fabrication ponctuelle pour un patient déterminé Utilisation dans un seul état

### 7.3.2 Les différents types de MTI-PP

Le statut de MTI-PP est applicable aux quatre types de MTI définis dans le règlement européen :

- MTI-PP de « thérapie génique »,
- MTI-PP de « thérapie cellulaire somatique »,
- MTI-PP « issus de l'ingénierie cellulaire ou tissulaire »,
- MTI-PP « combinés de thérapie innovante ».

#### 7.3.2.1 Mise sur le marché d'un MTI-PP

Les MTI-PP doivent obtenir une autorisation de l'Agence pour être mis sur le marché. L'article L.5121-1 du Code de la Santé Publique (86) fixe les conditions d'autorisation des médicaments de thérapie innovante préparés ponctuellement.

En raison du faible recul sur ces produits des exigences, un suivi particulier de l'efficacité et des effets indésirables et une gestion adaptée des risques peuvent être demandées lors de l'autorisation.

Les MTI-PP combinés qui incluent des dispositifs médicaux ou des dispositifs médicaux implantables actifs, doivent satisfaire aux exigences essentielles énoncées respectivement :

- Dans la directive 93/42/CEE modifiée,
- Dans la directive 90/385/CEE modifiée.

La demande d'autorisation de mise sur le marché doit donc inclure :

- Les éléments prouvant la conformité du dispositif médical aux exigences essentielles.
- Et lorsqu'ils sont disponibles, les résultats de l'évaluation par un organisme notifié conformément aux directives précitées. Si la demande n'inclut pas les résultats de l'évaluation par un organisme notifié, l'ANSM pourra demander un avis sur la conformité du dispositif médical avec les exigences essentielles à un organisme notifié ou conduire par elle-même cette évaluation.

### **7.3.3 Fabrication d'un MTI-PP**

Les MTI-PP peuvent être fabriqués par deux types d'établissements, qui opèrent chacun sous un référentiel de bonnes pratiques spécifique :

- Les établissements pharmaceutiques privés (article L. 5124-1 du CSP (87)) ou publics/associatif (article L. 5124-9-1 du CSP (88)) autorisés par l'Agence. Ces établissements pharmaceutiques sont autorisés à fabriquer et libérer des MTI et des MTI-PP. Ils doivent travailler suivant le référentiel des bonnes pratiques de fabrication des médicaments.
- Les établissements autorisés par l'Agence pour la fabrication de MTI-PP (article L. 4211-9-1 du CSP (89)). Ils doivent fabriquer et libérer ces produits conformément aux bonnes pratiques de fabrication des MTI-PP (article L. 5121-5 du CSP (90)).

### **7.3.4 Développement d'un MTI-PP**

Il n'existe pas à ce jour de guideline dédiée au MTI-PP. Cependant, les guidelines développées par l'EMA pour les MTI peuvent être consultées à titre de référence pour les points critiques du développement.

La pharmacopée est également à prendre en compte.

Il est vivement conseillé de réaliser les études non cliniques de toxicologie conformément aux Bonnes Pratiques de Laboratoires. Les études réalisées dans un laboratoire non BP, doivent être scientifiquement justifiées. Le demandeur doit documenter qu'elles ont été réalisées dans l'esprit des bonnes pratiques de laboratoire (BPL).

### **7.3.5 Essais cliniques**

Les essais cliniques doivent être réalisés conformément à la réglementation française et plus particulièrement la loi n° 2004-806 du 9 août 2004 (91) relative à la politique de santé publique et ses textes d'applications. Le référentiel applicable est celui des médicaments.

La procédure d'évaluation des demandes d'autorisation d'essais cliniques sur les MTI présente quelques différences avec celle des médicaments « classiques ».

Elle implique notamment :

- Des délais d'évaluations spécifiques (90 ou 180 jours pour la thérapie cellulaire, 120 jours pour la thérapie génique),
- Un refus implicite en cas d'absence de réponse de l'Agence dans les délais réglementaires.

## 8 Conclusion

L'impression en trois dimensions connaît un formidable essor dans le domaine médical.

Historiquement, l'impression 3D a été développée pour la fabrication d'objets à partir de matériaux inertes (métaux, céramiques, plastiques...), permettant des réalisations sur-mesure, personnalisées ou d'objets complexes impossibles à obtenir avec les méthodes de fabrications classiques (usinage, fraisage, moulage...). Ainsi, de multiples applications existent d'ores et déjà pour le patient et pour le professionnel de santé : fabrication de prothèses, de dispositifs médicaux implantables et de médicaments, réalisation de maquettes destinées à préparer des interventions chirurgicales...

Au cours des dernières années, les chercheurs ont décidé d'adapter cette nouvelle technologie au monde du vivant, pour répondre aux défis de l'ingénierie tissulaire avec de nouvelles possibilités. En utilisant les principes de l'impression 3D, la bio-impression permet d'imprimer couche par couche des éléments biologiques vivants (cellules) ou inertes (matrice extracellulaire...). L'objectif est de fabriquer des tissus biologiques vivants, en suivant un agencement défini par ordinateur.

Des premières réalisations de tissus simples (peau, os...) ont été bio-imprimées avec une résolution satisfaisante, une architecture similaire au tissu natif et reproduisant certaines de ses fonctions. Elles prouvent le concept de bio-impression 3D, et ouvrent des perspectives pour l'ingénierie tissulaire, de la réalisation de modèles pertinents pour les études cosmétiques et pharmacologiques à la fabrication de tissus pour la médecine régénérative. Par exemple, les peaux bio-imprimées sont déjà utilisées comme modèle *in vitro* pour tester les produits cosmétiques, évitant les tests chez les animaux. L'espoir à plus long terme est de pouvoir les utiliser pour le recouvrement des grands brûlés.

Cependant, cette technologie est encore à ses débuts et de nombreux défis restent à relever pour générer des analogues de tissus ou d'organes avec leurs fonctions biologiques complètes et leurs microarchitectures complexes. Par conséquent, des efforts de recherche doivent être consacrés à développer des bio-encre optimisées et des bio-imprimantes à haute résolution pour les surmonter.

La bio-impression 3D représente dans un avenir proche, une méthode pratique, efficace et fiable pour la fabrication de tissus biomimétiques, viables et fonctionnels destinés à des applications en recherche et en clinique.



## 9 Bibliographie

1. rocbo : La Productique et sa Culture, L'impression par dépôt de matière fondue (FDM) [Internet]. <http://rocbo.lautre.net/>. [cité 13 juin 2016]. Disponible sur: <http://www.rocbor.net/Product/Ressources/NouvellesTechnologies/StereolithographieAndCo/Processus/FDM.htm>
2. Fused Deposition Modeling (FDM) [Internet]. <http://www.custompartnet.com>. [cité 13 juin 2018]. Disponible sur: <http://www.custompartnet.com/wu/fused-deposition-modeling>
3. rocbo : La Productique et sa Culture, Impression 3D, la stéréolithographie (SLA) [Internet]. <http://rocbo.lautre.net/>. [cité 13 juin 2016]. Disponible sur: <http://www.rocbor.net/Product/Ressources/NouvellesTechnologies/StereolithographieAndCo/Processus/SLA.htm>
4. Rapid Prototyping - Stereolithography (SLA) [Internet]. <http://www.custompartnet.com>. [cité 13 juin 2018]. Disponible sur: <http://www.custompartnet.com/wu/stereolithography>
5. rocbo : La Productique et sa Culture, Impression 3D par traitement numérique de la lumière (DLP) [Internet]. <http://rocbo.lautre.net/>. [cité 13 juin 2016]. Disponible sur: <http://www.rocbor.net/Product/Ressources/NouvellesTechnologies/StereolithographieAndCo/Processus/DLP.htm>
6. rocbo : La Productique et sa Culture, Impression 3D, le Processus PolyJet [Internet]. <http://rocbo.lautre.net/>. [cité 13 juin 2016]. Disponible sur: <http://www.rocbor.net/Product/Ressources/NouvellesTechnologies/StereolithographieAndCo/Processus/PolyJet.htm>
7. rocbo : La Productique et sa Culture, Impression 3D, le frittage sélectif par laser (SLS) [Internet]. <http://rocbo.lautre.net/>. [cité 13 juin 2016]. Disponible sur: <http://www.rocbor.net/Product/Ressources/NouvellesTechnologies/StereolithographieAndCo/Processus/SLS.htm>
8. Rapid Prototyping - Selective Laser Sintering (SLS) [Internet]. <http://www.custompartnet.com>. [cité 13 juin 2018]. Disponible sur: <http://www.custompartnet.com/wu/selective-laser-sintering>
9. rocbo : La Productique et sa Culture, Le frittage laser direct de métal (DMLS) [Internet]. <http://rocbo.lautre.net/>. [cité 13 juin 2016]. Disponible sur: <http://www.rocbor.net/Product/Ressources/NouvellesTechnologies/StereolithographieAndCo/Processus/DMLS.htm>
10. DMLS - Direct Metal Laser Sintering [Internet]. Custompart.net. [cité 13 juin 2018]. Disponible sur: <http://www.custompartnet.com/wu/direct-metal-laser-sintering>
11. Sanchez S. Frittage Sélectif par Laser, on vous explique tout ! [Internet]. 3Dnatives. 2013 [cité 20 juin 2016]. Disponible sur: <http://www.3dnatives.com/frittage-selectif-par-laser/>
12. rocbo : La Productique et sa Culture, Impression 3D, fusion par faisceau d'électrons (EBM) [Internet]. <http://rocbo.lautre.net/>. [cité 13 juin 2016]. Disponible sur: <http://www.rocbor.net/Product/Ressources/NouvellesTechnologies/StereolithographieAndCo/Processus/EBM.htm>

13. rocbo : La Productique et sa Culture, L'agglomération de poudre par collage (3DP) [Internet]. <http://rocbo.lautre.net/>. [cité 13 juin 2016]. Disponible sur: <http://www.rocbo.net/Product/Ressources/NouvellesTechnologies/StereolithographieAndCo/Processes/3DP.htm>
14. Rapid Prototyping - Three Dimensional Printing [Internet]. [cité 13 juin 2018]. Disponible sur: <http://www.custompartnet.com/wu/3d-printing>
15. Introduction à la science des matériaux/Les céramiques — Wikiversité [Internet]. <https://www.wikiversity.org/>. 2017 [cité 3 avr 2018]. Disponible sur: [https://fr.wikiversity.org/wiki/Introduction\\_%C3%A0\\_la\\_science\\_des\\_mat%C3%A9riaux/Les\\_%C3%A9ramiques](https://fr.wikiversity.org/wiki/Introduction_%C3%A0_la_science_des_mat%C3%A9riaux/Les_%C3%A9ramiques)
16. Krassenstein B. 3D Printing Helps Fix Child's Heart, Save Life [Internet]. 3DPrint.com | The Voice of 3D Printing / Additive Manufacturing. 2014 [cité 12 juin 2018]. Disponible sur: <https://3dprint.com/1219/3d-printing-helps-fix-childs-heart-save-life/>
18. Krauel L, Fenollosa F, Riaza L, Pérez M, Tarrado X, Morales A, et al. Use of 3D Prototypes for Complex Surgical Oncologic Cases. *World J Surg.* 1 avr 2016;40(4):889-94.
19. McMenamin PG, Quayle MR, McHenry CR, Adams JW. The production of anatomical teaching resources using three-dimensional (3D) printing technology. *Anat Sci Educ.* 27 juin 2014;7(6):479-86.
20. 3D Printed Anatomical Replicas [Internet]. <https://www.mentone-educational.com.au>. [cité 14 juin 2018]. Disponible sur: <https://www.mentone-educational.com.au/anatomy-models/3d-printed-anatomical-replicas/>
21. CHU de Dijon : l'impression 3D au service de la santé - Recherche scientifique [Internet]. <http://recherche.u-bourgogne.fr>. 2014 [cité 23 mai 2016]. Disponible sur: <http://recherche.u-bourgogne.fr/actualites/950-chu-de-dijon-l-impression-3d-au-service-de-la-sante.html>
22. Laurent G. Robocasting of dense ceramic parts. 6 avr 2018 [cité 26 avr 2018]; Disponible sur: <https://www.omicsonline.org/proceedings/robocasting-of-dense-ceramic-parts-84138.html>
23. Fery L. Première greffe d'une mâchoire intégrale imprimée en 3D [Internet]. <http://www.industrie-techno.com>. 2012 [cité 23 mai 2016]. Disponible sur: <http://www.industrie-techno.com/premiere-grefe-d-une-machoire-integrale-imprimee-en-3d.12717>
24. Futura-Sciences. Imprimé en 3D, un implant remplace 75 % du crâne d'un Américain [Internet]. Futura-Sciences. [cité 23 mai 2016]. Disponible sur: <http://www.futura-sciences.com/magazines/sante/infos/actu/d/medecine-imprime-3d-implant-remplace-75-crane-americain-45142/>
25. Brie J, Chartier T, Chaput C, Delage C, Pradeau B, Caire F, et al. A new custom made bioceramic implant for the repair of large and complex craniofacial bone defects. *J Cranio-Maxillo-fac Surg Off Publ Eur Assoc Cranio-Maxillo-fac Surg.* juill 2013;41(5):403-7.
26. Un premier implant vertébral imprimé en 3D... et français ! [Internet]. 3Dnatives. 2014 [cité 23 mai 2016]. Disponible sur: <http://www.3dnatives.com/implant-vertebral-imprime-3d/>

27. Medicea. MEDICREA annonce la première pose mondiale d'un implant vertébral réalisé sur mesure par une imprimante 3D spécifiquement pour un patient. [Internet]. 2014 [cité 15 juin 2018]. Disponible sur: <https://www.medicea.com/wp-content/uploads/2014/06/CP-Cage-3D-Print-FR.pdf>
28. 3D-printed skull implanted in patient [Internet]. [cité 15 juin 2018]. Disponible sur: <https://www.umcutrecht.nl/en/Research/News/3D-printed-skull-implanted-in-patient>
29. Morrison RJ, Hollister SJ, Niedner MF, Mahani MG, Park AH, Mehta DK, et al. Mitigation of tracheobronchomalacia with 3D-printed personalized medical devices in pediatric patients. *Sci Transl Med.* 29 avr 2015;7(285):285ra64.
30. Gracci F. Des implants imprimés en 3D font repousser les nerfs ! [Internet]. *Science et vie.* 2015 [cité 13 juin 2016]. Disponible sur: <http://www.science-et-vie.com/2015/09/echafaudages-imprimes-3d-repousser-nerfs/>
31. Arnulf S. Un pouce imprimé en 3D pour les ouvriers de BMW à Munich [Internet]. *usine-digitale.fr.* 2014 [cité 23 mai 2016]. Disponible sur: <http://www.usine-digitale.fr/article/un-pouce-imprime-en-3d-pour-les-ouvriers-de-bmw-a-munich.N274001>
32. InvisalignEurope. Invisalign – Comment ça marche et en quoi ça consiste? [Internet]. 2015 [cité 20 juin 2016]. Disponible sur: <https://www.youtube.com/watch?v=h7HzadSKv8Q>
33. L'impression 3D métal, pas si simple? [Internet]. *3Dnatives.* 2014 [cité 13 juin 2016]. Disponible sur: <http://www.3dnatives.com/impression-3d-metal-simple/>
34. Unlimited Tomorrow [Internet]. <http://theroboarm.com/>. [cité 19 juin 2018]. Disponible sur: <http://theroboarm.com/>
35. Enabling The Future [Internet]. Enabling The Future. [cité 19 juin 2018]. Disponible sur: <http://enablingthefuture.org/>
36. Un garçon de 6 ans, premier Français à recevoir une prothèse de main imprimée en 3D. *Le Monde.fr* [Internet]. 17 août 2015 [cité 19 juin 2018]; Disponible sur: [https://www.lemonde.fr/societe/article/2015/08/17/un-garcon-de-6-ans-premier-francais-a-avoir-une-prothese-de-main-imprimee-en-3d\\_4727820\\_3224.html](https://www.lemonde.fr/societe/article/2015/08/17/un-garcon-de-6-ans-premier-francais-a-avoir-une-prothese-de-main-imprimee-en-3d_4727820_3224.html)
37. Open Bionics - turning disabilities into superpowers [Internet]. Open Bionics. [cité 19 juin 2018]. Disponible sur: <https://openbionics.com/>
38. Ada V1.1 Assembly Instructions [Internet]. Open Bionics. [cité 19 juin 2018]. Disponible sur: <https://openbionicslabs.com/obtutorials/ada-v1-assembly>
39. Home [Internet]. Not Impossible. [cité 18 juin 2018]. Disponible sur: <http://www.notimpossible.com/>
40. Résumé Caractéristique Produit - SPRITAM (levetiracetam) [Internet]. Aprelia Pharmaceuticals Company; 2015 [cité 21 juin 2016]. Disponible sur: [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2015/207958s000lbl.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2015/207958s000lbl.pdf)
41. Le premier médicament conçu par une imprimante 3D autorisé aux Etats-Unis [Internet]. *lesechos.fr.* 2015 [cité 21 juin 2016]. Disponible sur:

[http://www.lesechos.fr/04/08/2015/lesechos.fr/021244445935\\_le-premier-medicament-concu-par-une-imprimante-3d-autorise-aux-etats-unis.htm](http://www.lesechos.fr/04/08/2015/lesechos.fr/021244445935_le-premier-medicament-concu-par-une-imprimante-3d-autorise-aux-etats-unis.htm)

42. Zieverink J. First FDA-approved medicine manufactured using 3D printing technology now available [Internet]. 2016. Disponible sur: [https://www.aprecia.com/pdf/ApreciaSPRITAMLaunchPressRelease\\_\\_FINAL.PDF](https://www.aprecia.com/pdf/ApreciaSPRITAMLaunchPressRelease__FINAL.PDF)
43. Spritam : le premier médicament imprimé en 3D bientôt sur le marché [Internet]. [cité 21 juin 2016]. Disponible sur: [http://www.maxisciences.com/medicament/spritam-le-premier-medicament-imprime-en-3d-bientot-sur-le-marche\\_art35611.html](http://www.maxisciences.com/medicament/spritam-le-premier-medicament-imprime-en-3d-bientot-sur-le-marche_art35611.html)
44. Catros S. Etude de la Micro-Impression d'Eléments Biologiques par Laser pour l'Ingénierie du Tissu Osseux [Internet] [Génie des procédés]. [Université Bordeaux 1]: Université Bordeaux 1; 2010 [cité 13 juin 2016]. Disponible sur: [http://ori-oai.u-bordeaux1.fr/pdf/2010/CATROS\\_SYLVAIN\\_2010.pdf](http://ori-oai.u-bordeaux1.fr/pdf/2010/CATROS_SYLVAIN_2010.pdf)
45. Souquet A. Etude des processus physiques mis en jeu lors de la microimpression d'éléments biologiques assistée par laser [Internet] [Génie des procédés]. [INSERM U577 - Laboratoire de Biomatériaux & Réparation Tissulaire – Bordeaux]: Université Bordeaux 1; 2011 [cité 13 juin 2018]. Disponible sur: [http://ori-oai.u-bordeaux1.fr/pdf/2011/SOUQUET\\_AGNES\\_2011.pdf](http://ori-oai.u-bordeaux1.fr/pdf/2011/SOUQUET_AGNES_2011.pdf)
46. Jakus AE, Rutz AL, Shah RN. Advancing the field of 3D biomaterial printing. *Biomed Mater Bristol Engl.* 11 janv 2016;11(1):014102.
47. Duan B. State-of-the-Art Review of 3D Bioprinting for Cardiovascular Tissue Engineering. *Ann Biomed Eng.* 1 janv 2017;45(1):195-209.
48. Zhang YS, Yue K, Aleman J, Mollazadeh-Moghaddam K, Bakht SM, Yang J, et al. 3D Bioprinting for Tissue and Organ Fabrication. *Ann Biomed Eng.* janv 2017;45(1):148-63.
49. Ringeisen BR, Spargo BJ, Wu PK, éditeurs. *Cell and organ printing.* Dordrecht: Springer; 2010. 260 p.
50. Xu T, Baicu C, Aho M, Zile M, Boland T. Fabrication and characterization of bio-engineered cardiac pseudo tissues. *Biofabrication.* 2009;1(3):035001.
51. Boland T, Xu T, Damon B, Cui X. Application of inkjet printing to tissue engineering. *Biotechnol J.* 1 sept 2006;1(9):910-7.
52. Nakamura M, Iwanaga S, Henmi C, Arai K, Nishiyama Y. Biomatrices and biomaterials for future developments of bioprinting and biofabrication. *Biofabrication.* 2010;2(1):014110.
53. Barron JA, Wu P, Ladouceur HD, Ringeisen BR. Biological laser printing: a novel technique for creating heterogeneous 3-dimensional cell patterns. *Biomed Microdevices.* juin 2004;6(2):139-47.
54. Koch L, Kuhn S, Sorg H, Gruene M, Schlie S, Gaebel R, et al. Laser Printing of Skin Cells and Human Stem Cells. *Tissue Eng Part C Methods.* 2 nov 2009;16(5):847-54.
55. Guillemot F, Souquet A, Catros S, Guillotin B, Lopez J, Faucon M, et al. High-throughput laser printing of cells and biomaterials for tissue engineering. *Acta Biomater.* juill 2010;6(7):2494-500.

56. Ringeisen BR, Chrisey DB, Piqué A, Young HD, Modi R, Bucaro M, et al. Generation of mesoscopic patterns of viable Escherichia coli by ambient laser transfer. *Biomaterials*. janv 2002;23(1):161-6.
57. Hopp B, Smausz T, Kresz N, Barna N, Bor Z, Kolozsvári L, et al. Survival and Proliferative Ability of Various Living Cell Types after Laser-Induced Forward Transfer. *Tissue Eng*. 1 nov 2005;11(11-12):1817-23.
58. S. Brown M, T. Kattamis N, B. Arnold C. Time-resolved study of polyimide absorption layers for blister-actuated laser-induced forward transfer. *J Appl Phys*. 1 mai 2010;107:083103-083103.
59. Murphy SV, Atala A. 3D bioprinting of tissues and organs. *Nat Biotechnol*. 5 août 2014;32(8):773-85.
60. Murphy SV, Atala A. 3D bioprinting of tissues and organs. *Nat Biotechnol*. août 2014;32(8):773-85.
61. Impression 3D Laser du vivant : une approche innovante à Bordeaux [Internet]. Salle de presse | Inserm. 2014 [cité 19 juin 2018]. Disponible sur: <https://presse.inserm.fr/bio-impression-laser-du-vivant-une-approche-innovante-a-bordeaux/13009/>
62. Impression 3D Laser du vivant : une approche innovante à Bordeaux [Internet]. [cité 24 mai 2016]. Disponible sur: <http://www.inserm.fr/index.php/layout/set/print/espace-journalistes/impression-3d-laser-du-vivant-une-approche-innovante-a-bordeaux>
63. Kim K, Lee CH, Kim BK, Mao JJ. Anatomically Shaped Tooth and Periodontal Regeneration by Cell Homing. *J Dent Res*. août 2010;89(8):842-7.
64. Shim J-H, Jang K-M, Hahn SK, Park JY, Jung H, Oh K, et al. Three-dimensional bioprinting of multilayered constructs containing human mesenchymal stromal cells for osteochondral tissue regeneration in the rabbit knee joint. *Biofabrication*. 2016;8(1):014102.
65. Printable « bionic » ear melds electronics and biology [Internet]. Princeton University. [cité 19 juin 2018]. Disponible sur: <https://www.princeton.edu/news/2013/05/08/printable-bionic-ear-melds-electronics-and-biology>
66. Lorber B, Hsiao W-K, Hutchings IM, Martin KR. Adult rat retinal ganglion cells and glia can be printed by piezoelectric inkjet printing. *Biofabrication*. mars 2014;6(1):015001.
67. Duan B, Hockaday LA, Kang KH, Butcher JT. 3D Bioprinting of Heterogeneous Aortic Valve Conduits with Alginate/Gelatin Hydrogels. *J Biomed Mater Res A*. mai 2013;101(5):1255-64.
68. Commission européenne : CORDIS : Le meilleur de l'actualité scientifique (Top Stories) : BOC: reproduire le corps humain sur une puce pour tester des médicaments [Internet]. CORDIS Service Communautaire d'Information sur la Recherche et le Développement. 2015 [cité 18 juin 2016]. Disponible sur: [http://cordis.europa.eu/result/rcn/165278\\_fr.html](http://cordis.europa.eu/result/rcn/165278_fr.html)
69. InSphero | Assay-Ready 3D Microtissue Models and Services [Internet]. [cité 15 juin 2018]. Disponible sur: <https://insphero.com/>
70. Raynal J. Bioprinting : L'Oréal va imprimer de la peau humaine avec Organovo [Internet]. Industrie & Technologies. 2015 [cité 16 juin 2016]. Disponible sur: <http://www.industrie-techno.com/bioprinting-l-oreal-va-imprimer-de-la-peau-humaine-avec-organovo.38209>

71. Neff EP. Printing cures: Organovo advances with 3D-printed liver tissue. *Lab Anim.* 17 févr 2017;46(3):57.
72. Les médicaments de thérapie innovante (MTI, ATMP) - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM). [cité 15 avr 2018]. Disponible sur: [http://ansm.sante.fr/L-ANSM/Medicaments-de-therapie-innovante-et-preparations-cellulaires-a-finalite-therapeutique/Les-medicaments-de-therapie-innovante-MTI-ATMP/\(offset\)/4](http://ansm.sante.fr/L-ANSM/Medicaments-de-therapie-innovante-et-preparations-cellulaires-a-finalite-therapeutique/Les-medicaments-de-therapie-innovante-MTI-ATMP/(offset)/4)
73. Règlement (CE) n°1394/2007 du Parlement européen et du Conseil du 13 novembre 2007 concernant les médicaments de thérapie innovante et modifiant la directive 2001/83/CE ainsi que le règlement (CE) n° 726/2004 (Texte présentant de l'intérêt pour l'EEE) [Internet]. OJ L, 32007R1394 déc 10, 2007. Disponible sur: <http://data.europa.eu/eli/reg/2007/1394/oj/fra>
74. Directive 2001/83/CE du Parlement européen et du Conseil du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain [Internet]. 311, 32001L0083 nov 28, 2001. Disponible sur: <http://data.europa.eu/eli/dir/2001/83/oj/fra>
75. Directive 2004/23/CE du Parlement européen et du Conseil du 31 mars 2004 relative à l'établissement de normes de qualité et de sécurité pour le don, l'obtention, le contrôle, la transformation, la conservation, le stockage et la distribution des tissus et cellules humains [Internet]. 102, 32004L0023 avr 7, 2004. Disponible sur: <http://data.europa.eu/eli/dir/2004/23/oj/fra>
76. Directive 93/42/CEE du Conseil, du 14 juin 1993, relative aux dispositifs médicaux [Internet]. 169, 31993L0042 juill 12, 1993. Disponible sur: <http://data.europa.eu/eli/dir/1993/42/oj/fra>
77. Directive 90/385/CEE du Conseil, du 20 juin 1990, concernant le rapprochement des législations des États membres relatives aux dispositifs médicaux implantables actifs [Internet]. 189, 31990L0385 juill 20, 1990. Disponible sur: <http://data.europa.eu/eli/dir/1990/385/oj/fra>
78. Directive 2003/94/CE de la Commission du 8 octobre 2003 établissant les principes et lignes directrices de bonnes pratiques de fabrication concernant les médicaments à usage humain et les médicaments expérimentaux à usage humain (Texte présentant de l'intérêt pour l'EEE) [Internet]. 262, 32003L0094 oct 14, 2003. Disponible sur: <http://data.europa.eu/eli/dir/2003/94/oj/fra>
79. Directive 2006/17/CE de la Commission du 8 février 2006 portant application de la directive 2004/23/CE du Parlement européen et du Conseil concernant certaines exigences techniques relatives au don, à l'obtention et au contrôle de tissus et de cellules d'origine humaine (Texte présentant de l'intérêt pour l'EEE) [Internet]. 038, 32006L0017 nov 28, 2006. Disponible sur: <http://data.europa.eu/eli/dir/2006/17/oj/fra>
80. Directive 2006/86/CE de la Commission du 24 octobre 2006 portant application de la directive 2004/23/CE du Parlement européen et du Conseil en ce qui concerne les exigences de traçabilité, la notification des réactions et incidents indésirables graves, ainsi que certaines exigences techniques relatives à la codification, à la transformation, à la conservation, au stockage et à la distribution des tissus et cellules d'origine humaine (Texte présentant de l'intérêt pour l'EEE) [Internet]. 294, 32006L0086 déc 1, 2006. Disponible sur: <http://data.europa.eu/eli/dir/2006/86/oj/fra>
81. Directive 2001/20/CE du Parlement européen et du Conseil du 4 avril 2001 concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives des États

- membres relatives à l'application de bonnes pratiques cliniques dans la conduite d'essais cliniques de médicaments à usage humain [Internet]. 121, 32001L0020 mai 1, 2001. Disponible sur: <http://data.europa.eu/eli/dir/2001/20/oj/fra>
82. Directive 2005/28/CE de la Commission du 8 avril 2005 fixant des principes et des lignes directrices détaillées relatifs à l'application de bonnes pratiques cliniques en ce qui concerne les médicaments expérimentaux à usage humain, ainsi que les exigences pour l'octroi de l'autorisation de fabriquer ou d'importer ces médicaments (Texte présentant de l'intérêt pour l'EEE) [Internet]. 091, 32005L0028 avr 9, 2005. Disponible sur: <http://data.europa.eu/eli/dir/2005/28/oj/fra>
  83. Charte des droits fondamentaux de l'Union Européenne [Internet]. 2016/C 202/02 juin 7, 2016. Disponible sur: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/?uri=celex:12016P/TXT>
  84. Loi n° 2011-814 du 7 juillet 2011 relative à la bioéthique [Internet]. 2011-814, ETSX1117652L juill 7, 2011. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000024323102>
  85. Loi n° 2011-302 du 22 mars 2011 portant diverses dispositions d'adaptation de la législation au droit de l'Union européenne en matière de santé, de travail et de communications électroniques [Internet]. 2011-302, SASX1020953L mars 22, 2011. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000023751262&categorieLien=id>
  86. Code de la santé publique - Article L5121-1 [Internet]. Code de la santé publique. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?idArticle=LEGIARTI000026499732&cidTexte=LEGITEXT000006072665>
  87. Code de la santé publique - Article L5124-1 [Internet]. Code de la santé publique. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?cidTexte=LEGITEXT000006072665&idArticle=LEGIARTI000006689973>
  88. Code de la santé publique - Article L5124-9-1 [Internet]. Code de la santé publique. Disponible sur: [https://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do;jsessionid=F006B2729D48C39C7E394173F0779694.tplgfr33s\\_1?cidTexte=LEGITEXT000006072665&idArticle=LEGIARTI000023753731&dateTexte=20180327&categorieLien=cid](https://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do;jsessionid=F006B2729D48C39C7E394173F0779694.tplgfr33s_1?cidTexte=LEGITEXT000006072665&idArticle=LEGIARTI000023753731&dateTexte=20180327&categorieLien=cid)
  89. Code de la santé publique - Article L4211-9-1 [Internet]. Code de la santé publique. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?cidTexte=LEGITEXT000006072665&idArticle=LEGIARTI000023753593&dateTexte=&categorieLien=cid>
  90. Code de la santé publique - Article L5121-5 [Internet]. Code de la santé publique. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?cidTexte=LEGITEXT000006072665&idArticle=LEGIARTI000006689881&dateTexte=&categorieLien=cid>
  91. Loi n° 2004-806 du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique [Internet]. 2004-806, SANX0300055L août 9, 2004. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000000787078>







LE RESTE Thomas

IMPRESSION 3D DANS LE DOMAINE DE LA SANTE

Mémoire DES. Pharm., Lyon 1, 24/09/2018, 82

#### RESUME

L'impression en trois dimensions connaît un formidable essor dans le domaine médical. Historiquement, l'impression 3D a été développée pour la fabrication d'objets à partir de matériaux inertes (métaux, céramiques, plastiques...), permettant des réalisations sur-mesure, personnalisées ou d'objets complexes impossibles à obtenir avec les méthodes de fabrications classiques (usinage, fraisage, moulage...). Ainsi, de multiples applications existent d'ores et déjà pour le patient et pour le professionnel de santé : fabrication de prothèses, de dispositifs médicaux implantables et de médicaments, réalisation de maquettes destinées à préparer des interventions chirurgicales... Au cours des dernières années, les chercheurs ont décidé d'adapter cette nouvelle technologie au monde du vivant, pour répondre aux défis de l'ingénierie tissulaire avec de nouvelles possibilités. En utilisant les principes de l'impression 3D, la bio-impression permet d'imprimer couche par couche des éléments biologiques vivants (cellules) ou inertes (matrice extracellulaire...). L'objectif est de fabriquer des tissus biologiques vivants, en suivant un agencement défini par ordinateur. Des premières réalisations de tissus simples (peau, os...) ont été bio-imprimées avec une résolution satisfaisante, une architecture similaire au tissu natif et reproduisant certaines de ses fonctions. Elles prouvent le concept de bio-impression 3D, et ouvrent des perspectives pour l'ingénierie tissulaire, de la réalisation de modèles pertinents pour les études cosmétiques et pharmacologiques à la fabrication de tissus pour la médecine régénérative. Par exemple, les peaux bio-imprimées sont déjà utilisées comme modèle in vitro pour tester les produits cosmétiques, évitant les tests chez les animaux. L'espoir à plus long terme est de pouvoir les utiliser pour le recouvrement des grands brûlés. Cependant, cette technologie est encore à ses débuts et de nombreux défis restent à relever pour générer des analogues de tissus ou d'organes avec leurs fonctions biologiques complètes et leurs microarchitectures complexes. Par conséquent, des efforts de recherche doivent être consacrés à développer des bio-encres optimisées et des bio-imprimantes à haute résolution pour les surmonter. La bio-impression 3D représente dans un avenir proche, une méthode pratique, efficace et fiable pour la fabrication de tissus biomimétiques, viables et fonctionnels destinés à des applications en recherche et en clinique.

#### MOTS CLES

- Impression 3D
- Dispositifs médicaux
- Bio-impression
- Bio-ingénierie

#### JURY

##### **PRESIDENT :**

M. le Professeur Fabrice PIROT, Professeur des Universités-Praticien hospitalier, Service Pharmaceutique Préparation et contrôles des médicaments - Groupement Hospitalier Edouard Herriot

##### **MEMBRES :**

M. le Professeur Gilles AULAGNER, Professeur des Universités-Praticien hospitalier, Service Pharmaceutique - Groupement Hospitalier Est

M. le Professeur Gaël GRIMANDI, Professeur des Universités-Praticien hospitalier, Pharmacie centrale – Arsenal - CHU de Nantes

Mme le Docteur Céline AUXENFANS, Praticien hospitalier, Banque de tissus et cellules - Groupement Hospitalier Edouard Herriot

Mme le Docteur Pascale PASCAL, Praticien hospitalier, Banque de tissus et cellules - Groupement Hospitalier Edouard Herriot

DATE DE SOUTENANCE : lundi 24 septembre 2018

ADRESSE DE L'AUTEUR : 50, rue du Maréchal Joffre – 85340 Olonne sur Mer

L'ISPB – Faculté de Pharmacie de Lyon et l'Université Claude Bernard Lyon I n'entendent donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses : ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs.